

**Untersuchung des akuten Effektes der transmyokardialen
Laserrevaskularisation am ischämischen Myokard des Schweines
mittels regionaler Sauerstoffpartialdruckmessung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Marita Boßler
aus Bensheim/Bergstraße

Gießen 2005

Aus dem Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie

Direktor: Prof. Dr. P. R. Vogt

Abteilung für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums
Gießen

Gutachter: Prof. Dr. P. R. Vogt

Gutachter: Prof. Dr. J. Neuzner

Tag der Disputation: 25.09.2006

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung **S. 7**

1.1 KHK

1.2 Patho-anatomische Aspekte der chronischen Myokardischämie

1.3 Alternativen zu direkten Revaskularisationsverfahren

1.4 Morphologische Aspekte der TMLR

2. Methodik **S.12**

2.1 Das Hausschwein als Großtiermodell

2.2 Versuchsablauf

2.3 Messung des Sauerstoffpartialdrucks

3. Ergebnisse der Messungen **S.20**

3.1 Ergebnisse der TMLR-Gruppe

3.1.1 Aufzeichnungen vor Okklusion

3.1.2 Aufzeichnungen nach Verschluß der Koronararterie

3.1.3 Aufzeichnungen nach TMLR

3.2 Ergebnisse der Kontrollgruppe

3.2.1 Aufzeichnungen vor Gefäßokklusion

3.2.2 Aufzeichnungen während Gefäßokklusion

3.2.3 Aufzeichnungen nach Okklusion

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

3.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Interventionsgruppe

3.3.2 Zusammenfassung der Kontrollgruppe

3.4 Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

4. Diskussion **S.38**

4.1 Diskussion Elektrode

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.3 Diskussion Laser

4.4 Diskussion TMLR

4.4.1 Tierexperimentelle Studien

4.4.2 Klinische Studien

5. Zusammenfassung **S.60**

6. Summary **S.62**

7. Literaturverzeichnis **S.64**

8. Abkürzungsverzeichnis **S.73**

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1	Darstellung der Mehrdraht-Oberflächen-Elektrode nach Kessler und Lübbers	S. 17
Abb. 2.2	Prinzipschaltung der polarographischen Sauerstoffmessung	S. 18
Abb. 3.1	Histogramm vor Verschluß des Koronargefäßes, TMLR-Gruppe	S. 21
Abb. 3.2	Kurvendarstellung vor Verschluß des Koronargefäßes, TMLR-Gruppe	S. 22
Abb. 3.3	Histogramm nach Okklusion des Koronargefäßes, TMLR-Gruppe	S. 23
Abb. 3.4	Kurvendarstellung nach Okklusion des Koronargefäßes, TMLR-Gruppe	S. 24
Abb. 3.5	Histogramm nach TMLR, TMLR-Gruppe	S. 25
Abb. 3.6	Kurvendarstellung nach TMLR, TMLR-Gruppe	S. 26
Abb. 3.7	Histogramm vor Arterienverschluß, Kontrollgruppe	S. 27
Abb. 3.8	Kurvendarstellung vor Arterienverschluß, Kontrollgruppe	S. 28
Abb. 3.9	Histogramm während Gefäßokklusion, Kontrollgruppe	S. 29
Abb. 3.10	Histogramm nach Gefäßverschluß, Kontrollgruppe	S. 30
Abb. 3.11	Kurvendarstellung nach Gefäßverschluß, Kontrollgruppe	S. 31
Abb. 3.12	Zusammenfassung der Ergebnisse der Interventionsgruppe in einem Diagramm	S. 32
Abb. 3.13	Zusammenfassung der Ergebnisse der Kontrollgruppe in einem Diagramm	S. 34
Tabelle 3.1	Darstellung der exakten pO_2-Meßwerte vor Verschluß der Koronararterie, TMLR-Gruppe	S. 21
Tabelle 3.2	Darstellung der exakten pO_2-Meßwerte nach Okklusion der Koronararterie, TMLR-Gruppe	S. 23

Tabelle 3.3	Darstellung der exakten pO₂-Meßwerte nach TMLR, TMLR-Gruppe	S. 25
Tabelle 3.4	Darstellung der exakten pO₂-Meßwerte vor Arterienverschluß, Kontrollgruppe	S. 27
Tabelle 3.5	Darstellung der exakten pO₂-Meßwerte nach Gefäßverschluß, Kontrollgruppe	S. 30
Tabelle 3.6	Mittelwerte der pO₂-Messung vor, nach Gefäßverschluß und nach TMLR bei der Interventionsgruppe	S. 33
Tabelle 3.7	Mittelwerte der pO₂-Messungen vor und nach Gefäßverschluß bei der Kontrollgruppe	S. 35
Tabelle 3.8	Mittelwerte und Standardabweichung der Sauerstoffpartial-Druckmessung bei Interventions- und Kontrollgruppe	S. 36
Tabelle 4.1	Eingesetzte Lasertypen bei TMLR	S. 48
Tabelle 4.2	CABG mit TMLR	S. 56
Tabelle 4.3	TMLR alleine	S. 56

1. Einleitung

1.1 KHK

Herz- Kreislauferkrankungen, darunter die koronare Herzerkrankung (KHK), gehören zu den häufigsten Todesursachen in Industrieländern. Ursächlich hierfür sind sogenannte Risikofaktoren, die in unserer Wohlstandsgesellschaft oft vorkommen, wie z.B. Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen, psychosozialer Streß u.a.

Um die KHK zu therapieren, wird heutzutage vorwiegend auf drei Behandlungsmöglichkeiten zurückgegriffen: die konservative, medikamentöse Therapie, die Perkutane Transluminare Coronare Angioplastie (PTCA) und die Bypass- Operation (CABG).

Die interventionellen Eingriffe nehmen in Europa von Jahr zu Jahr zu. Nach dem jüngsten Bericht des European Heart Institute of the European Academy of Science and Arts von Felix Unger beträgt demnach die Zunahme von koronarchirurgischen Eingriffen 6,8 % pro Jahr, die der Ballon-Angioplastien (PTCA's) 14,1 % pro Jahr. Hierbei ist ein deutliches Gefälle von den reicheren West- zu den ärmeren Oststaaten zu erkennen (Cor Europeum, 1999).

In der Bundesrepublik Deutschland wurden 1998 74.003 Bypass-Operationen und 146.662 PTCA's durchgeführt, so der letzte Bruckner-Bericht.

Durch Verbesserung und Fortentwicklung der Therapiemöglichkeiten bei KHK konnten die Indikationskriterien für interventionelle Eingriffe in bezug auf Alter und Schwere der Erkrankung großzügiger gestellt werden. Wiederholungseingriffe bei Progression der Grunderkrankung sind deshalb heutzutage keine Seltenheit mehr.

Doch immer mehr Patienten wird auch die Grenze der Medizin aufgezeigt. Sie erreichen ein Endstadium der KHK, in dem es weder durch eine maximale antiischämische medikamentöse Therapie, noch durch invasive Maßnahmen zur Linderung der Beschwerdesymptomatik kommt. Das führende klinische Symptom ist die therapierefraktäre Angina pectoris, ein vernichtender Brustschmerz bei geringster körperlicher Aktivität oder in Ruhe, der zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patienten führt. Nach der Canadian Cardiovascular Society-Klassifikation (CCS-Klassifikation) wird diese Symptomatik im Endstadium der KHK als Angina pectoris Grad III bzw. Grad IV definiert.

Morphologisch findet man bei diesen Patienten oft eine schwere koronare Dreigefäßerkrankung mit mehreren hintereinandergeschalteten Gefäßstenosen oder auch reokkludierten Bypassgefäßen nach vorangegangenen Operationen.

Als letzte therapeutische Möglichkeit gilt die Herztransplantation, die jedoch wegen eines noch zu hohen vitalen Anteils von Myokardgewebe und wegen oft vorkommenden schweren Zweit- und Dritterkrankungen für die meisten Patienten nicht in Frage kommt.

1.2 Patho-anatomische Aspekte der chronischen Myokardischämie

Die Koronare Herzerkrankung führt am Myokard aufgrund arteriosklerotisch stenosierter Gefäße zu einer chronischen Ischämie. Die Herzkranzgefäße wirken dem durch bestimmte Kompensationsmechanismen gezielt entgegen. Der Gefäßdurchmesser wird auf humoralem Weg durch den vom Endothel gebildeten vasodilatierenden Faktor EDRF, auf neuralem Weg durch Acetylcholin, das wiederum EDRF aus dem Endothel freisetzt, reguliert. Beide Stoffe führen zu einer Vasodilatation und somit zu einer besseren Blut- und Sauerstoffversorgung des Herzmuskels.

Erst eine Gefäßstenosierung von $> 40\%$ bewirkt eine hämodynamisch wirksame Störung dieser Regulationsmechanismen und führt so zur Ischämie.

Interessanterweise besteht oft eine deutliche Diskrepanz zwischen dem Grad der Koronarstenose und der Ausprägung der Hypokinesie im abhängigen Myokardareal. Die Versorgung des Gewebes wird dann von Kollateralen übernommen, die sich beim Zustand der chronischen Ischämie, welche ein Stimulanz für die Angiogenese darstellt, ausbilden können. Die beiden wichtigsten direkten Stimulatoren der Angiogenese sind hierbei VEGF (Vascular endothelial growth factor) und bFGF (Basic fibroblast growth factor), deren Produktion im Myokard durch Ischämie induziert wird (Banai S, 1994).

Weitere angiogene Faktoren werden von aktivierten Makrophagen bei Entzündungsreaktionen oder auch nach Herzinfarkt im Nekroseareal freigesetzt (Tsurumi et al., 1996).

Wird das Myokard minderperfundiert, so kann es mit einer geringfügigen Funktionseinschränkung bis hin zur völligen Akinesie eines Herzmuskelgebiets reagieren, um den Muskel auf ein niedrigstes Stoffwechsellniveau herunterzufahren und dadurch Energie zu

sparen. Das Myokard befindet sich dann "im Winterschlaf" (Hibernating myocardium). Erfolgt in dieser Zeit eine Reperfusion, so kann sich der Herzmuskel wieder erholen, ansonsten kommt es zum Abbau der Myozyten und somit zum Untergang des Gewebes.

1.3 Alternativen zu direkten Revaskularisationsverfahren

Als Alternativen zu den etablierten direkten Revaskularisationsverfahren wie Bypass-OP und PTCA wurden in der Vergangenheit besonders drei Therapiemöglichkeiten verfolgt. Sie sollen durch eine Beeinflussung der Mikrozirkulation antiischämisch wirksam werden und zu einer Verbesserung der Angina pectoris Symptomatik führen.

1. Die chronisch intermittierende Urokinasetherapie. Bei ihr sollen nicht-okkludierende Thromben, die besonders bei hintereinandergeschalteten Stenosen vorkommen, lysiert werden. Ein weiterer Vorteil des Verfahrens stellt die Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes dar, was automatisch zu einer verbesserten Mikrozirkulation führt.
2. Die spinale Nervenstimulation. Sie führt vermutlich über die Modulation des Sympathikotonus zu einer Perfusionssteigerung in ischämischen Myokardarealen.
3. Die transmyokardiale Laserrevaskularisation (TMLR). Bei dieser Methode werden kleinste Laserkanäle in das ischämische Myokardareal eingebracht. Dadurch sollen künstliche Anastomosen zwischen Ventrikel und Koronarien, und zwischen Ventrikel und Gefäßen der Mikrozirkulation hergestellt werden. Dieser Eingriff soll dann im weiteren Verlauf zur Angiogeneese führen. Mit Hilfe des Kontrastechos kann man die Durchgängigkeit, die systolische Füllung und die diastolische Entleerung der künstlich geschaffenen Kanäle zeigen (Berwing et al.).

1.4 Morphologische Aspekte der TMLR

Der Methode der TMLR liegt das Modell der Reptiliarisierung des menschlichen Herzens zugrunde. Bei den Reptilien besteht das Herz aus zahlreichen Muskelsepten, die ins Innere

des Ventrikels hineinragen. Das innenliegende Herzmuskelgewebe wird demnach überwiegend durch Diffusion und Konvektion des sich zwischen den Muskelsepten in den Sinusoiden befindlichen Blutes versorgt. Außerdem besitzt diese Tierspezies ebenfalls ein Koronararteriensystem, das besonders die äußeren, weniger die inneren Schichten des Herzmuskels perfundiert. Bei größeren Tieren nimmt die Versorgung des Herzgewebes durch das Koronararteriensystem zu.

Die Blutversorgung des menschlichen Herzens wird überwiegend durch das Koronargefäßsystem sichergestellt.

Daneben existieren kleinste Anastomosen zwischen Koronararterien und Ventrikellichtung, die nach der Form der Öffnung zum Ventrikel hin als arterioluminale oder arteriosinusoidale Gefäße bezeichnet werden (Wearn et al.). Schon vor ca. 300 Jahren wurden die sog. Thebesischen Venen, Anastomosen zwischen Koronarvenen und Ventrikel entdeckt. Des Weiteren gibt es im Myokard blind endende Kanäle, die ihren Ursprung im Ventrikel finden, die Lannelongueschen Kanäle. Sie sind wahrscheinlich Entwicklungsrudimente ohne jegliche Bedeutung.

Die o.g. Gefäße können sich bei einer Koronarsklerose vermehren und somit einen Kollateralkreislauf zur koronaren Blutversorgung bilden (Wearn, Hoffmann et al.).

In utero findet man beim Menschen auch Stadien der Herzentwicklung in denen Sinus und Sinusoide existieren. Diese können bei bestimmten kongenitalen Vitien persistieren und sogar Verbindung zum Koronarsystem aufnehmen. Bei einem Kind mit Pulmonalatresie, intaktem Ventrikelseptum und Aplasie der Koronararterienstämme wurden solche Anastomosen beobachtet (Lenox, Briner et al.).

Die moderne Bypasschirurgie bedient sich Gefäßen extrakardialer Herkunft, um eine künstliche Anastomose herzustellen, so z.B. beim aortokoronaren Venenbypass (ACVB, engl. CABG), bei welchem eine Beinvene zur Überbrückung einer Stenose von der proximalen Aorta nach distal der Stenose auf eine Koronarie geführt wird.

Über die Wirksamkeit der TMLR existieren in der Literatur widersprüchliche Aussagen. Nahezu immer wird über den positiven klinischen Aspekt nach der Behandlung berichtet. Erkenntnisse über den exakten Wirkmechanismus der Methode liegen nur sporadisch vor. Nahezu alle Untersuchungen zur transmyokardialen Laserrevaskularisation beschäftigen sich mit dem Langzeiteffekt, besonders mit den histomorphologischen Veränderungen.

Deshalb war das Ziel unserer Versuche, den Kurzzeiteffekt der Transmyokardialen Laserrevascularisation am ischämischen Myokard aufzuzeigen, um den unmittelbaren Wirkmechanismus dieser Methode erklären zu können und dadurch zu Akzeptanz und späterer Etablierung der TMLR beitragen zu können. Dies wollten wir anhand des Großtiermodells am Schwein demonstrieren, da das Schweineherz in seiner Blutversorgung dem Menschenherz am ähnlichsten ist und deshalb eine gute Übertragbarkeit der Versuchsergebnisse auf den Menschen besteht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mittels Messung des Sauerstoffpartialdrucks an der Oberfläche des Herzmuskels vor und nach TMLR Rückschlüsse auf die durch TMLR veränderte regionale Myokardperfusion und Mikrozirkulation zu ziehen.

2. Methodik

2.1 Das Hausschwein als Großtiermodell

Das Hausschwein ist das ideale Großtiermodell zur Durchführung der transmyokardialen Laserrevaskularisation. Wegen der nahezu identischen Anatomie und Pathophysiologie des Schweineherzens ist eine gute Übertragbarkeit der Versuchsergebnisse auf den Menschen gegeben (Harken, Simson, Haselgrove et al., 1981; White, Bloor, 1981;).

Grundlage unserer Versuche war ein Tierversuchsantrag, der vom Regierungspräsidium Gießen genehmigt wurde.

Die Tiere der als sehr robust geltenden Rasse "Deutsches Landschwein" bezogen wir vom universitätseigenen Tierzuchtbetrieb "Oberer Hardthof". Es handelte sich hierbei um kastrierte Eber, die jeweils ein Gewicht zwischen 20 und 30 kg auf die Waage brachten.

Für den Tiertransport benötigten wir keine Sedativa, Panikattacken traten ebenfalls nicht auf.

2.2 Der Versuchsablauf

Vorbereitung der Tiere

Zur Vorbereitung auf den Versuch wurde das betreffende Schwein in einen kleinen Stall, der sich im großen Versuchstierstall befand, gelockt. Danach wurde es auf Verletzungen und Infektionszeichen hin untersucht und bei deren Nichtvorhandensein zum Versuch freigegeben.

Zur Sedation benutzten wir 4 mg/kg KG Azaperon (Stresnil[®], Fa. Janssen) und 5 mg Midazolam (Dormicum[®], Fa. Roche). Aufgezogen in eine 10 ml Spritze, die durch einen ca. 1 m langen Infusionsschlauch mit der 1,2 mm dicken Kanüle verbunden war, erfolgte die i.m.-Injektion in die Nackenmuskulatur des Tieres. Danach wurde das Schwein für 15 min alleine in seinem Stall belassen, um in Ruhe einschlafen zu können.

Nach dieser Viertelstunde wurde der Eber rasiert, mit Seife und warmem Wasser gewaschen, abgetrocknet und in ein Badetuch gewickelt. Um das Schwein in den Tier-OP im gleichen

Haus zu transportieren, benutzten wir einen Rollcontainer, den man von beiden Seiten öffnen konnte.

Narkose

Im Tier-OP angekommen, noch im Rollcontainer liegend, legten wir dem Schwein zwei periphere intravenöse Zugänge an den lateralen Venen der Ohren, an welche eine 0,9 %-ige NaCl-Lösung angeschlossen wurde.

Danach wurde das Tier in Rückenlage auf den OP-Tisch gelegt und ausreichend fixiert. Über eine Beatmungsmaske bekam es Sauerstoff zugeführt.

Dann wurden die Elektroden für das Monitor-EKG am rechten, die für das Echo-EKG am linken lateralen Thorax befestigt. Des Weiteren wurde ein Pulsoximeter-Sensor am vorderen Gaumen festgeklebt.

Nach i.v.-Gabe von 0,2 mg Fentanyl[®] (Fa. Janssen) und einer kurzen Wartezeit setzten wir einen ca. 5 cm langen medianen Hautschnitt im mittleren Halsbereich, präparierten dann stumpf weiter, um die Trachea darzustellen. Zwischen zwei Knorpelspangen erfolgte eine Inzision, durch die ein 8 mm Beatmungstubus bis zur Carina tracheae vorgeschoben und geblockt wurde. Die nachfolgende Auskultation beider Lungen zeigte eine seitengleiche Belüftung. Der Tubus wurde an ein Beatmungsgerät (Engström 300) angeschlossen. 40 % O₂ und 15 % N₂O wurden zugeführt, bei einem Atemminutenvolumen von 5 Litern und einem Atemzugvolumen von 500 ml. Der positive endexpiratorische Druck betrug 5 mmHg, der inspiratorische Spitzendruck wurde auf 20 mmHg eingestellt.

Desweiteren wurden zwei Perfusoren mit 10 mg/kg/h Ketamin (Ketanest[®], Fa. Parke-Davis) und 0,2 mg/kg/h Midazolam (Dormicum[®], Fa. Roche) an die i.v.-Zugänge angeschlossen.

Mit Hilfe eines Skalpells wurde die Arteria poplitea des Schweins freipräpariert und eine 1,4 mm dicke Teflonverweilkanüle eingeführt. Dadurch konnten wir den arteriellen Blutdruck messen und anhand von regelmäßig durchgeführten arteriellen Blutentnahmen die Blutgase und -elektrolyte durch ein transportables Minilabor analysieren.

Zuletzt legten wir, ultraschallkontrolliert, einen suprapubischen Blasenkatheter, um die Ausfuhr bilanzieren zu können.

Präparation des Situs

Um am schlagenden Herzen arbeiten zu können, mußten wir als erstes einen medianen Hautschnitt vom Jugulum bis zum Xiphoid setzen. Dann wurde das Sternum ventral scharf, dorsal stumpf freipräpariert. Mit Hilfe einer Geflügelschere erfolgte die Spaltung des Brustbeins. Auf die blutenden Knochenränder wurde Knochenwachs aufgetragen, blutende Gefäßstümpfe wurden mit dem Elektrokauder koaguliert.

Als nächstes setzten wir einen Thoraxsperrer ein, spalteten das sichtbare Perikard in Längsrichtung und setzten einige Hochnähte, um das schlagende Herz für die einzelnen Messungen in eine optimale Stellung zu bringen.

Danach wurde der erste Diagonalast des Ramus descendens anterior der Arteria coronaria sinistra mit einer Operationsnaht angeschlungen.

Die einzelnen Messungen

Zur Messung der Gewebsimpedanz wurden epikardial die Impedanzsonden an der septumnahen Vorderwand und im späteren Infarktareal eingebracht. Während des gesamten Versuches wurden die Werte in Abständen von ca. 2 min aufgezeichnet.

Die Versuchstiere wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt: Erstens die TMLR-Gruppe, deren Herzen gelasert wurden, und zweitens die Kontrollgruppe, ohne Laserung.

Bei der TMLR-Gruppe wurde der durch einen OP-Faden angeschlungene Diagonalast des Ramus descendens okkludiert. Man konnte schon nach wenigen Sekunden eine Demarkation des ischämischen Gewebes erkennen.

Nach 30 min erfolgte die EKG-getriggerte Laserung mit einem Xenon-Chlorid Laser, auch Excimer Laser genannt. Mit einer Wellenlänge von 308 nm gehört er zur Gruppe der Ultraviolett-Laser, die den geringsten Gewebsschaden unter den bisher verwandten Lasertypen verursachen. Insgesamt wurden 20 Laserkanäle in regelmäßigem Abstand zueinander gesetzt. Das Ischämieareal und ein ca. 5 mm breiter Randsaum, der im gesunden Gewebe war, wurden durchlöchert.

Eine gleichzeitige Echoaufnahme stellte sicher, daß die einzelnen Kanäle auch das gesamte Myokard bis hin zum Ventrikelkavum durchdrangen. Dies konnte man anhand der sich bildenden echodichten Bläschen (Bubbles) beim Erreichen des Kavums erkennen.

Bei der Kontrollgruppe wurde der Versuchsablauf mit allen Messungen identisch gestaltet, bis auf den letzten Teil, die Laserung des Infarktgebietes.

Zur Kontrastechokardiographie benutzten wir ein eigens von der Firma Hewlett-Packard zur Verfügung gestelltes Ultraschallgerät, das auf dem neuesten Stand der Technik war. Wir untersuchten unter anderem die Wandbeweglichkeit (Wall motion) des Ventrikels im Querschnitt, die Auswaschzeit des durch einen zentralen Venenkatheter gespritzten Kontrastmittels Levovist® (Fa. Schering) zu den Zeitpunkten 10 min vor Koronarligatur, 25 min nach Gefäßokklusion und 15 min nach TMLR.

Der Optoflow ist ein von der Firma LEA Medizintechnik GmbH (Gießen/Pirna) entwickeltes Laserdopplergerät, mit dessen Hilfe der Blutfluß im Gewebe durch das an Erythrozyten gestreute Laserlicht gemessen werden kann. So können Rückschlüsse auf die Mikrozirkulation gezogen werden.

Wir benutzten für die Messungen vor, nach Okklusion des Gefäßes und nach TMLR zwei Optoflow-Geräte mit jeweils einer Flachsonde. Die erste Sonde wurde im ischämischen Myokardgewebe angenäht, während der Laserung gelockert und danach wieder angezogen, die zweite Sonde fixierten wir im gesunden Gewebe.

Eine Sonde besaß jeweils vier Meßpunkte in vier unterschiedlichen Gewebsebenen, die bis zu 12 mm tief messen konnten. Die Meßdaten wurden anschließend auf dem Bildschirm des Optoflows anhand vier voneinander unabhängigen Kanälen aufgezeichnet.

Histologische Bearbeitung des Schweineherzens

Nach Beendigung der Messungen wurde das Versuchstier noch für 24 Stunden in Narkose belassen, um das Herz nach dieser Zeit sicher auf Ischämie- oder Infarktareale mit Nekrosezeichen untersuchen zu können.

Nach 24 Stunden wurde eine Mischung aus 2 TL Fluorescein-Na und 50 ml NaCl-Lösung hergestellt, in einer 50 ml Spritze aufgezogen und durch den ZVK verabreicht. Ca. eine Minute später färbte sich das Herz leuchtend gelb an und mußte dann sofort mit einer Schere an den zum Herzen führenden Gefäßen abgetrennt werden. Das Organ wurde danach unverzüglich in eine kalte isotone NaCl-Lösung eingelegt und ins Institut für Pathologie transportiert.

Dort fertigten wir mehrere Querschnitte des linken Ventrikels an und fotografierten diese unter einer UV-Lampe. Das mit Fluorescein-Na gefärbte gesunde Gewebe war hierdurch deutlich von dem schwarzen, nicht angefärbten ischämischen Gewebe zu unterscheiden.

Als nächstes wurden die Schnitte 30 min lang in eine Nitrobluetetrazoliumchlorid-Lösung gelegt. Das sich durch das NBT demarkierende Nekrose- oder Infarktgewebe wurde sichtbar und von uns unter normalen Lichtverhältnissen fotografiert.

Zur Konservierung und späteren Aufarbeitung der Schnitte durch einen Histologen konservierten wir die Herzschnitte in Formalin und froren den apikalsten Schnitt, umgeben von Tissue-Tek in flüssigem Stickstoff ein.

2.3 Messung des Sauerstoffpartialdrucks

Die Messung des Sauerstoffpartialdruckes erfolgte nach der polarographischen Methode nach Heyrovsky (1948). Die in unserem Versuch verwandte Elektrode war eine Mehrdraht-Oberflächen-Elektrode nach Kessler und Lübbers vom Clark-Typ.

Die Elektrode vom Clark-Typ ist folgendermaßen aufgebaut: Es existiert eine Meßkathode, die aus acht 15 µm dicken Platindrähtchen aufgebaut ist, die einen Abstand von 1 mm zueinander besitzen. Sie sind von einer chloridierten Silberschicht umhüllt und von einem Spezialglas mit hohem Widerstand umgeben. Auf der Elektrodenoberfläche befindet sich eine gasdurchlässige Membran, die auch als Schutz vor Verunreinigungen und damit vor Verfälschungen der einzelnen Messungen dient.

Das Eigengewicht der Meßelektrode beträgt nur 1,3 g. Dadurch entstehen weder Verletzungen noch Druckstellen auf dem Gewebe. Das Organ wird während der Sauerstoffpartialdruckmessung nicht im geringsten in seiner Funktion beeinträchtigt (Sheridan et al., 1990).

Durch die glatte Oberfläche der aufgesetzten Membran bietet sich die Mehrdraht-Oberflächen-Elektrode als ideales Meßinstrument für alle ebenen Organe an, so auch für die Versuche am schlagenden Herzen.

Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß Messungen auf kleinstem Raum durchgeführt werden können, was gerade bei Operationen, bei denen oft nur ein kleiner Ausschnitt eines Organs sichtbar wird, von großem Nutzen ist.

Vorbereitung der Elektrode zur Sauerstoffpartialdruckmessung

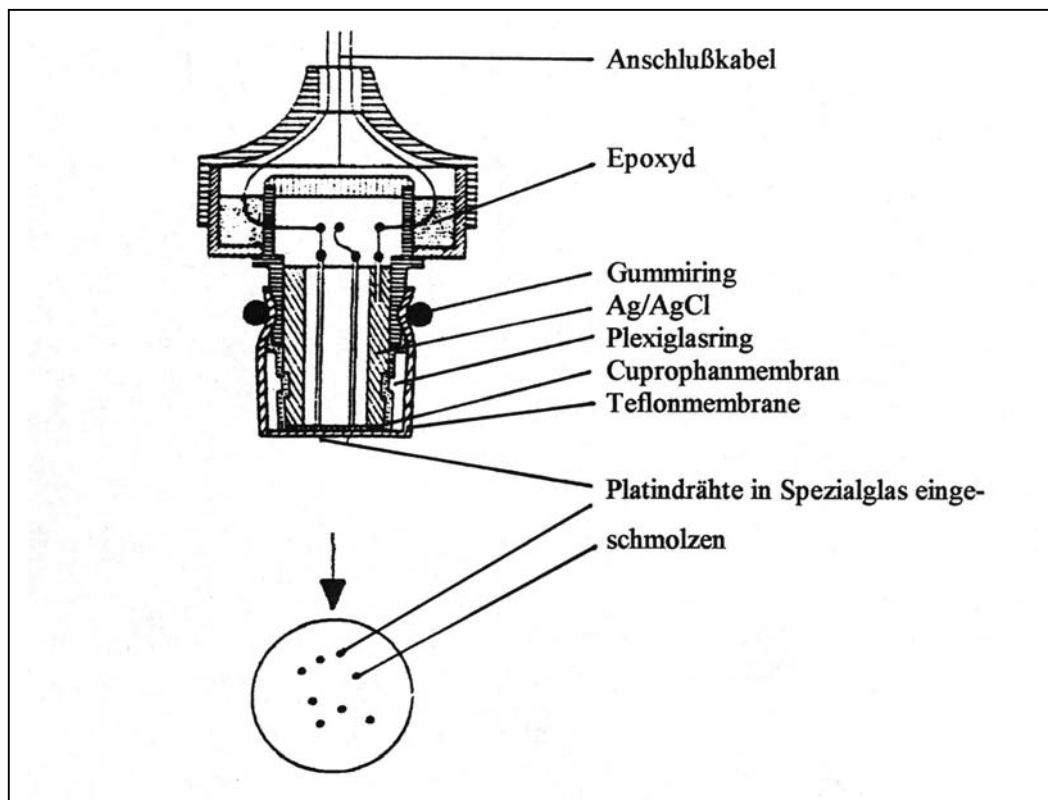
Um eindeutige Meßergebnisse zu erhalten, ist es unbedingt notwendig, die Elektrodenoberfläche mit zwei Membranen zu überziehen, so daß es nicht zu Verfälschungen durch störende Proteinablagerungen usw. kommen kann.

Auf die erste Membran wird ein Tropfen 0,9 %ige NaCl-Lösung gegeben, die das Austrocknen der Elektrodenoberfläche verhindern soll. Sie ist eine 12,5 µm dicke, aus Cellulose bestehende Cuprophanmembran, die mit einem Gummiring an der Außenseite der Elektrode fixiert wird.

Die darüberliegende Membran besitzt ebenfalls eine Dicke von 12,5 µm. Sie besteht aus Teflon, hat die Aufgabe elektrisch isolierend und durchlässig für Gas zu sein. Ein zweiter Gummiring befestigt sie über der ersten Membran.

Die folgende Abbildung zeigt eine Darstellung der Mehrdraht-Oberflächen-Elektrode nach Kessler und Lübbers (entnommen aus Phys. Med. boil., 34/No 10 (1966); "A multiwire hydrogen electrode for in vivo use")

Abb.2.1

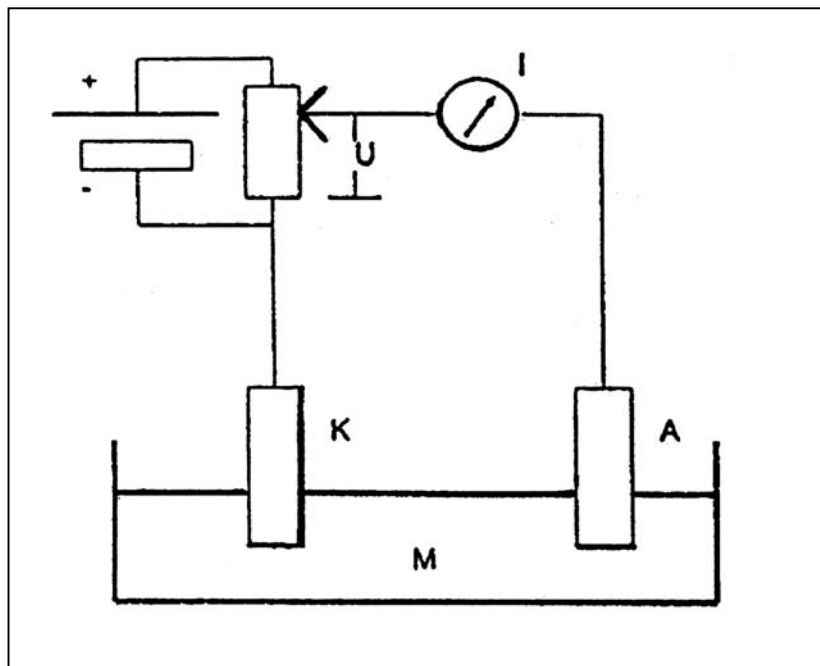


Elektrochemische Vorgänge während der Messung

Bei der Messung des Sauerstoffpartialdruckes wird Sauerstoff an der Kathodenoberfläche der Platinelektrodenröhrchen reduziert. Wird nun eine Spannung angelegt, so entsteht ein Stromfluß, der vom Sauerstoffgehalt im zu messenden Gewebe abhängt. Die Stromstärke I ist hierbei proportional zum Sauerstoffpartialdruck pO_2 . Der Sauerstoff wird an der Platinkathode irreversibel reduziert. Je nach pH-Wert des Meßmediums entstehen bei dieser Reaktion Wassermoleküle oder OH-Ionen.

Abb.2.2: Prinzipschaltung der polarographischen Sauerstoffmessung

(entnommen aus der Habilitationsschrift von R. Schück, 1991)



Die Sauerstoffpartialdruck-Messung

Die Messungen des Sauerstoffpartialdruckes wurden zu drei Zeitpunkten durchgeführt: Vor Okklusion des Koronargefäßes, nach der Okklusion und nach TMLR. Gemessen wurde also während des gesamten Versuches, gespeichert wurden die Daten, wenn ein steady state in der Meßkurve erreicht war, wodurch eine Aussage über den Gewebssauerstoffpartialdruck

möglich wurde. Bei der Kontrollgruppe fiel die dritte Messung, nach TMLR, weg. Die Clark-Elektrode befand sich während des gesamten Versuchs an der gleichen Lokalisation, nämlich zentral im Ischämieareal.

Vor und direkt nach jedem Meßzeitpunkt wurde die Elektrode einer Zweipunkteichung zugeführt. Das erste Eichmedium bestand aus reinem Stickstoff, das zweite aus einem Stickstoff-Sauerstoffgemisch mit 8 % Sauerstoffanteil.. Die Eichgase wurden vorher immer im Wasserbad auf eine der Körperwärme entsprechende Temperatur von 37 °C vorgeheizt.

Die von der Elektrode aufgenommenen Signale während der Messung werden über einen Verstärker einem Analog-Digitalwandler mit getrennter Polarisationsstromquelle zugeführt.

Kessler vom Max-Planck-Institut für Systemphysiologie in Dortmund entwickelte das dazugehörige Programm, das die eintreffenden Signale weiterverarbeitet, so daß auf dem Computerbildschirm eine kontinuierliche Aufzeichnung des Meßzeitverlaufs, eingetragen in ein entsprechendes Koordinatensystem, sichtbar wird.

Als alternative Darstellungsmöglichkeit kann man nach Beendigung der Messung die Histogramm-Form abrufen, die eine Zusammenfassung der gemessenen O₂-Partialdrucke, die in einzelne Gruppen aufgeteilt werden, zeigt.

Das von Kessler entwickelte Programm berücksichtigt, um Meßungenauigkeiten auszuschließen, den aktuellen Luftdruck, Wasserdampfdruck und die Eichtemperatur der Gase zu Beginn des Versuchs.

Verschiedene Untersuchungen zur Validierung dieser Meßmethode zeigten, daß ein enger Zusammenhang zwischen dem an der Oberfläche gemessenen Sauerstoffpartialdruck und dem in tieferen Gewebsschichten vorkommenden besteht. Demnach erlaubt die Messung des pO₂ eine mögliche Aussage über die Mikrozirkulationsverhältnisse im untersuchten Gewebe (Spiegel et al., 1987).

3. Ergebnisse der Messungen

In der vorliegenden experimentellen Studie wurde bei 35 Schweinen die Sauerstoffpartialdruckmessung durchgeführt.

Die Versuchstiere gehörten zu der Rasse "Deutsches Landschwein", sie waren alle kastrierte Eber mit einem Körpergewicht von 25 ± 5 kg. Keines der Tiere zeigte zu Versuchsbeginn irgendwelche Infektionszeichen oder äußerliche Verletzungen.

Alle Schweine wurden dem gleichen Sedierungs-, Narkose- und Operationsverfahren ausgesetzt.

Zur Standardisierung der Messungen wurde bei jedem Schwein in der gleichen Messregion (erster Diagonalast des Ramus descendens anterior der Arteria coronaria sinistra), mit der gleichen Meßmethode (pO₂-Messung mit einer Elektrode vom Clark-Typ) und zu den gleichen Zeitpunkten (vor und nach Gefäßokklusion, bei der Lasergruppe zusätzlich nach TMLR) gemessen.

Die Laserung bei der Interventionsgruppe erfolgte mit jeweils 20 Laserkanälen. Die Laserkanäle hatten einen regelmäßigen Abstand zueinander.

Anhand der sich auf dem Monitor befindlichen Meßkurve konnte ein Abfallen oder Ansteigen des Sauerstoffpartialdrucks optimal beobachtet werden. Die Speicherung der Meßdaten fand immer dann statt, wenn diese Kurve ein steady state erreicht hatte.

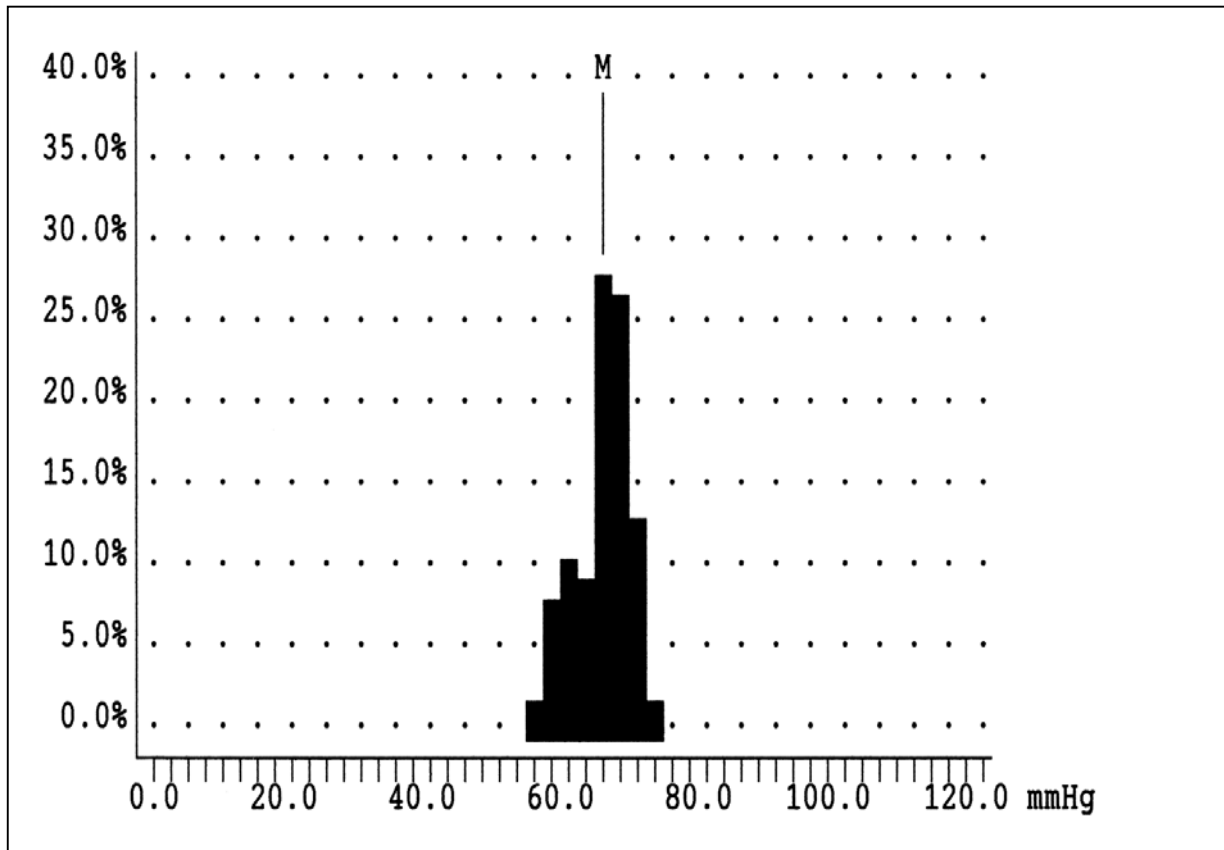
22 Schweine gehörten zur TMLR-Gruppe. Bei ihnen fanden insgesamt drei Messungen statt: vor Okklusion der Koronararterie, nach deren Verschuß und nach Laserung des ischämischen Myokardareals.

13 Schweine gehörten der Kontrollgruppe an, bei welchen jeweils zu zwei Zeitpunkten gemessen wurde: vor Gefäßokklusion und danach.

3.1 Ergebnisse der TMLR-Gruppe

3.1.1 Aufzeichnungen vor Gefäßokklusion

Abb.3.1 Beispiel eines Histogramms bei normalen Sauerstoffpartialdruckwerten vor Verschluß des Koronargefäßes



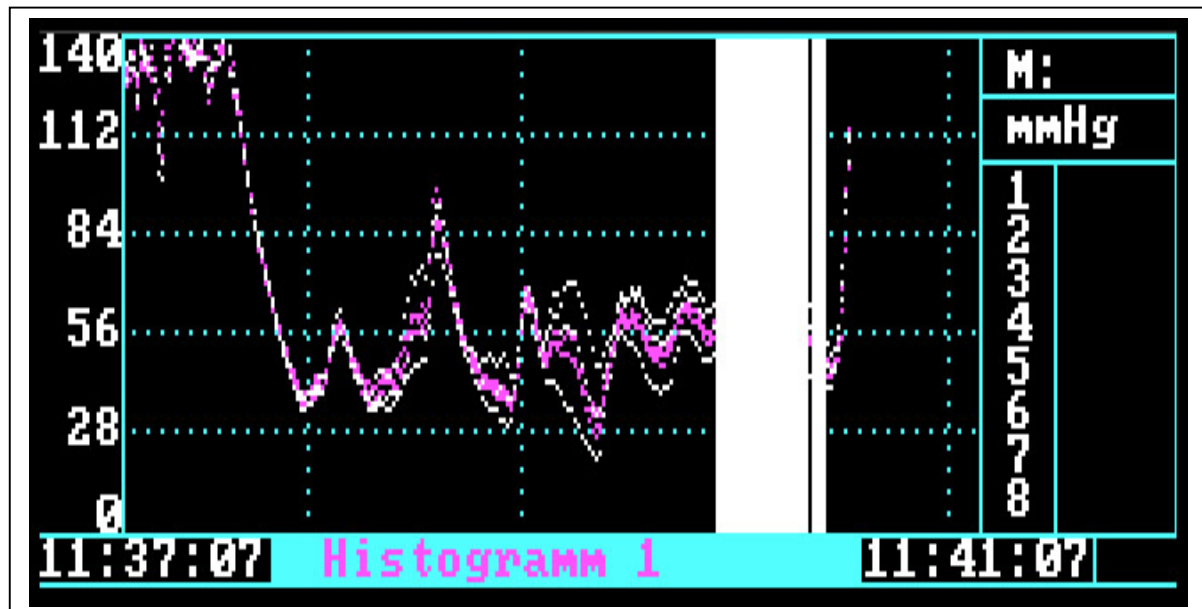
Mittelwert der gemessenen Werte = 63,7

Tabelle 3.1: Darstellung der exakten Werte in den einzelnen Klassen:

Klasse in mmHg	52,5 – 54,9	55,0 – 57,4	57,5 – 59,9	60,0 – 62,4
Anzahl der Werte	2	10	14	11

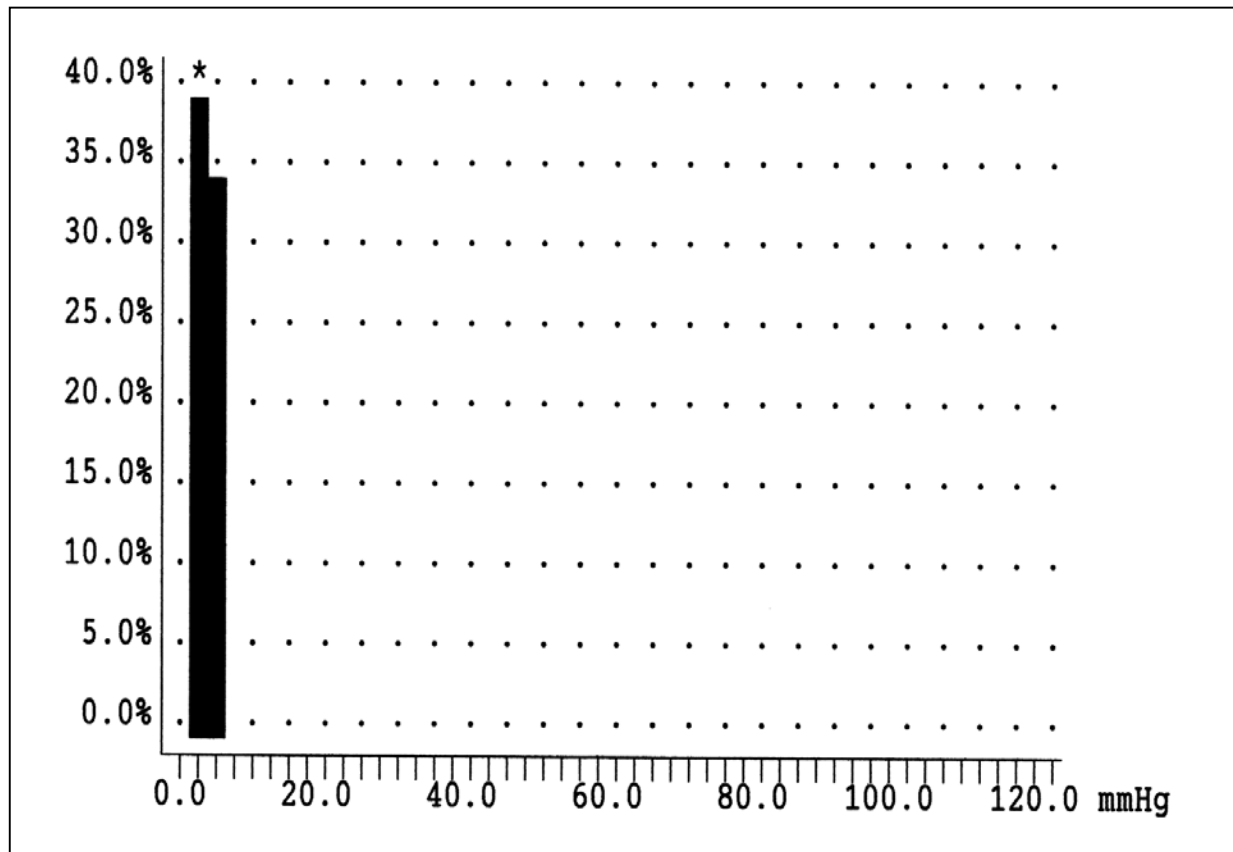
62,5 – 64,9	65,0 – 67,4	67,5 – 69,9	70,0 – 72,4
35	34	17	2

Abb. 3.2 Beispiel einer Kurvenaufzeichnung bei normalen Sauerstoffpartialdruckwerten vor Verschuß des Koronargefäßes



3.1.2 Aufzeichnungen nach Verschluß der Koronararterie

Abb. 3.3 Beispiel eines Histogramms bei abfallenden pO_2 -Werten, nach Okklusion des Herzkranzgefäßes.

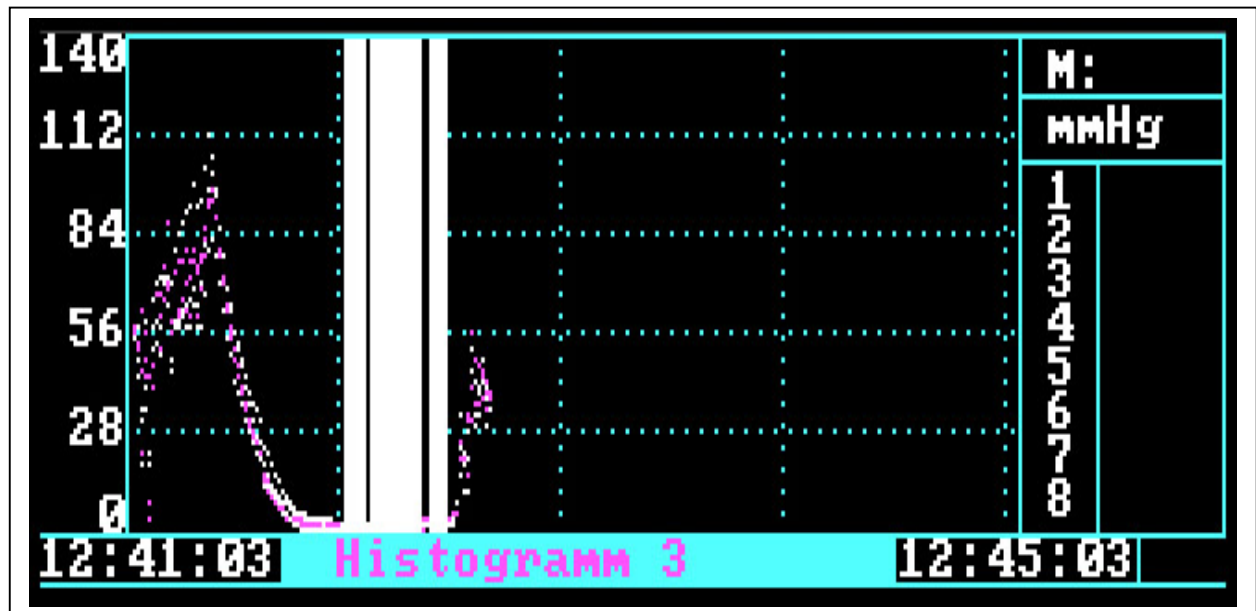


Mittelwert der gemessenen Werte = 2,1

Tabelle 3.2: Darstellung der exakten Werte in den einzelnen Klassen:

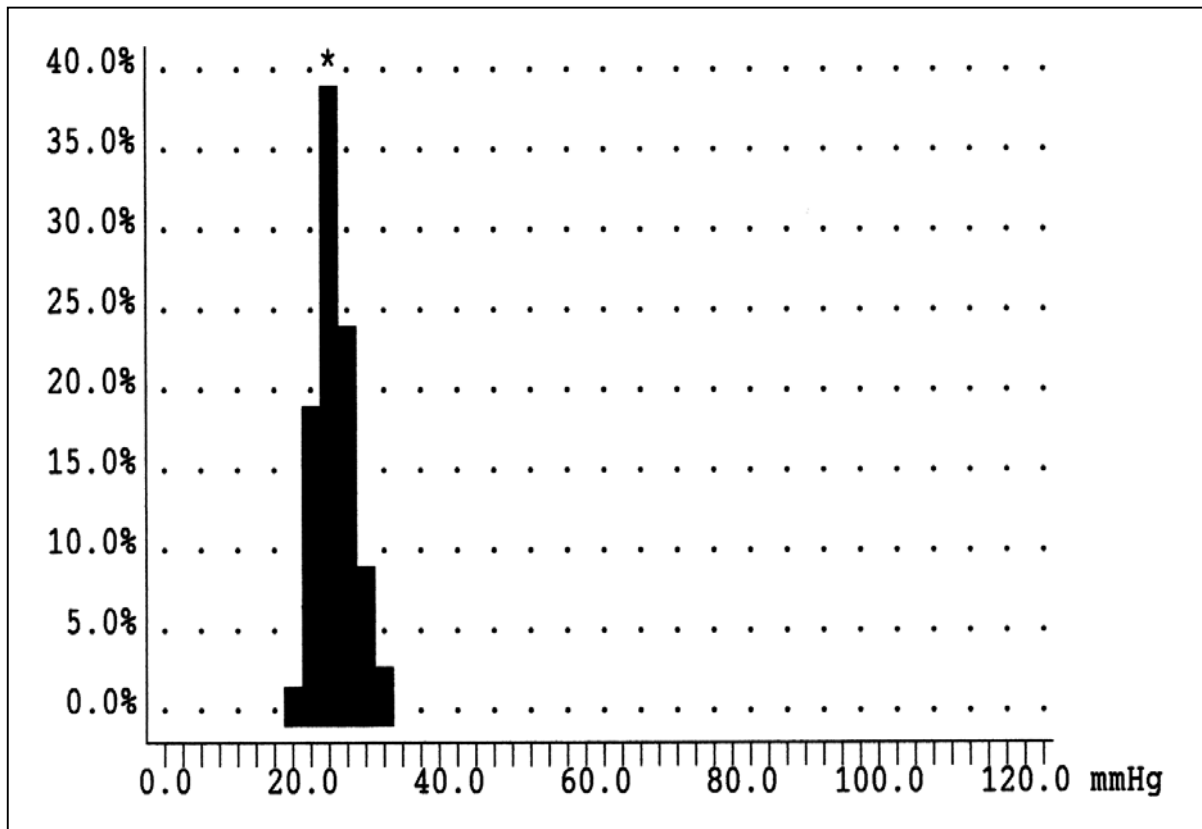
Klasse in mmHg	0,0 – 2,4	2,5 – 4,9
Anzahl der Werte	79	41

Abb. 3.4 Beispiel einer Sauerstoffpartialdruckkurve nach Gefäßokklusion, die pO₂-Werte gehen gegen Null.



3.1.3 Aufzeichnungen nach transmyokardialer Laserrevaskularisation

Abb. 3.5 Beispiel eines Histogramms nach TMLR, die pO_2 -Werte steigen wieder an



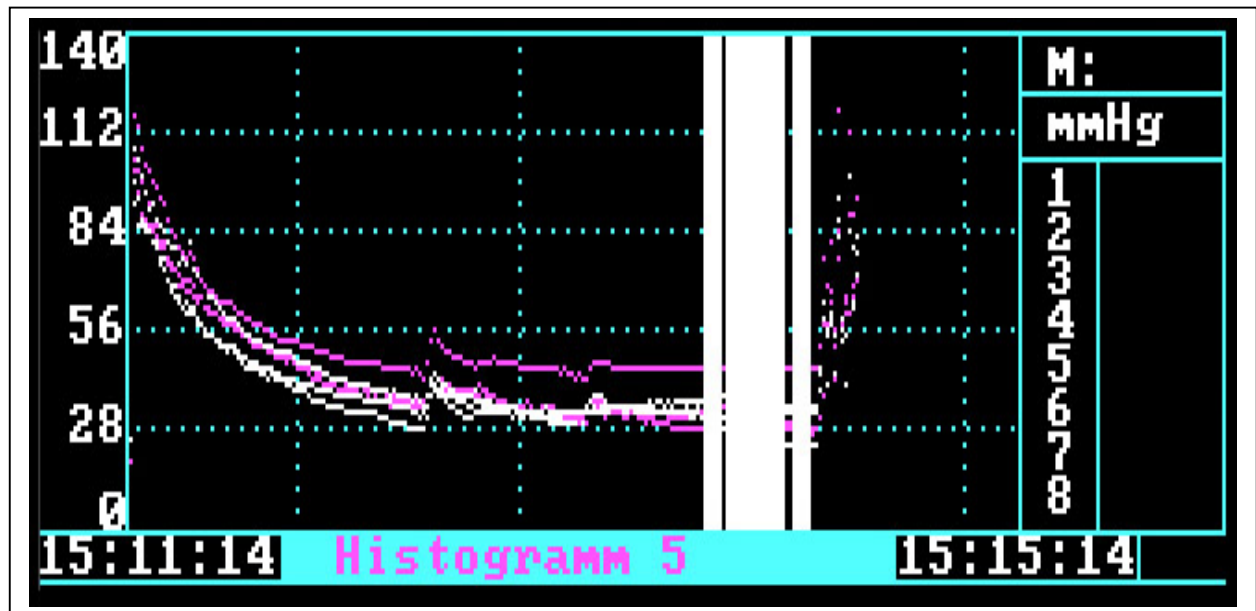
Mittelwert der gemessenen Werte = 22,0

Tabelle 3.3: Darstellung der exakten Werte in den einzelnen Klassen:

Klasse in mmHg	15,0 – 17,4	17,5 – 19,9	20,0 – 22,4	22,5 – 24,9
Anzahl der Werte	2	23	47	28

25,0 – 27,4	27,5 – 29,9
11	4

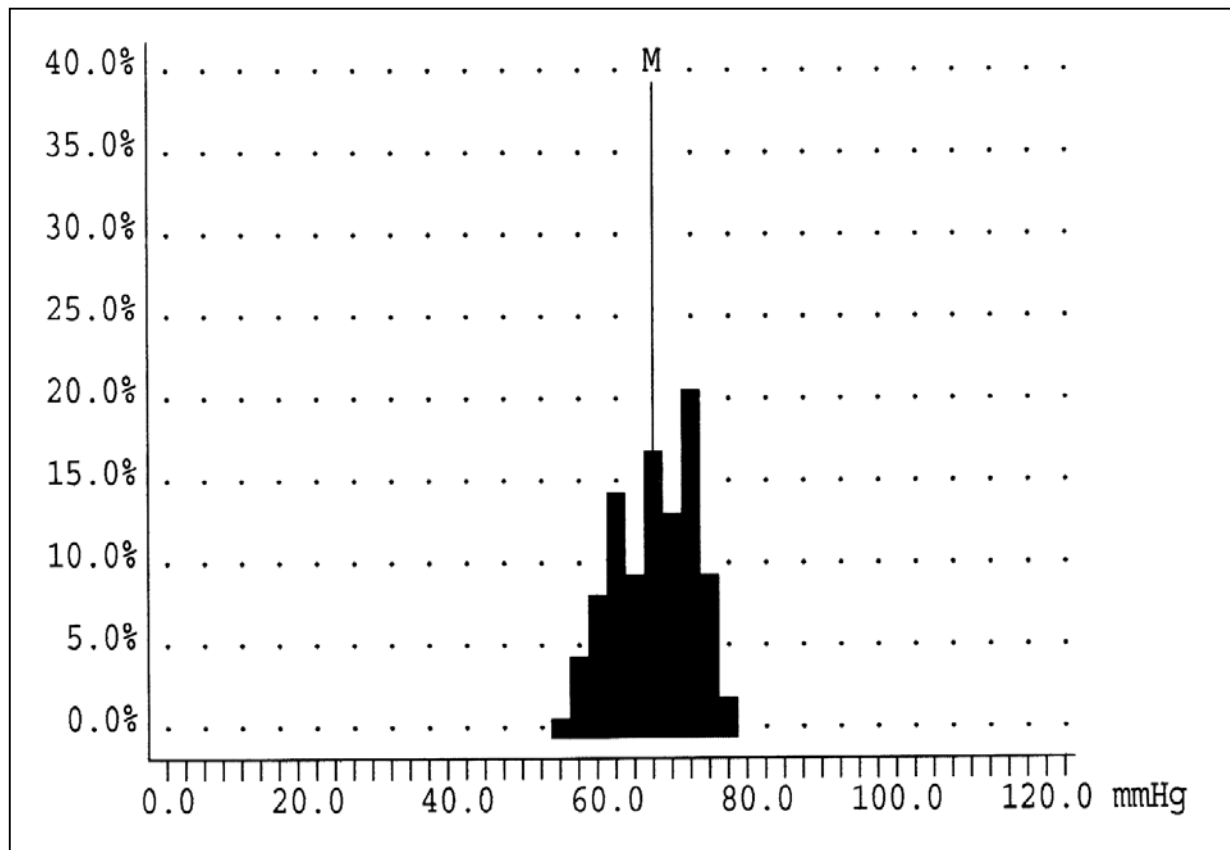
Abb. 3.6 Beispiel einer Kurvenaufzeichnung mit ansteigenden Sauerstoffpartialdruckwerten nach Laserung des Myokards



3.2 Ergebnisse der Kontrollgruppe

3.2.1 Aufzeichnungen vor Gefäßokklusion

Abb. 3.7 Beispiel eines normalen Sauerstoffpartialdrucks vor Arterienverschluß anhand eines Histogramms



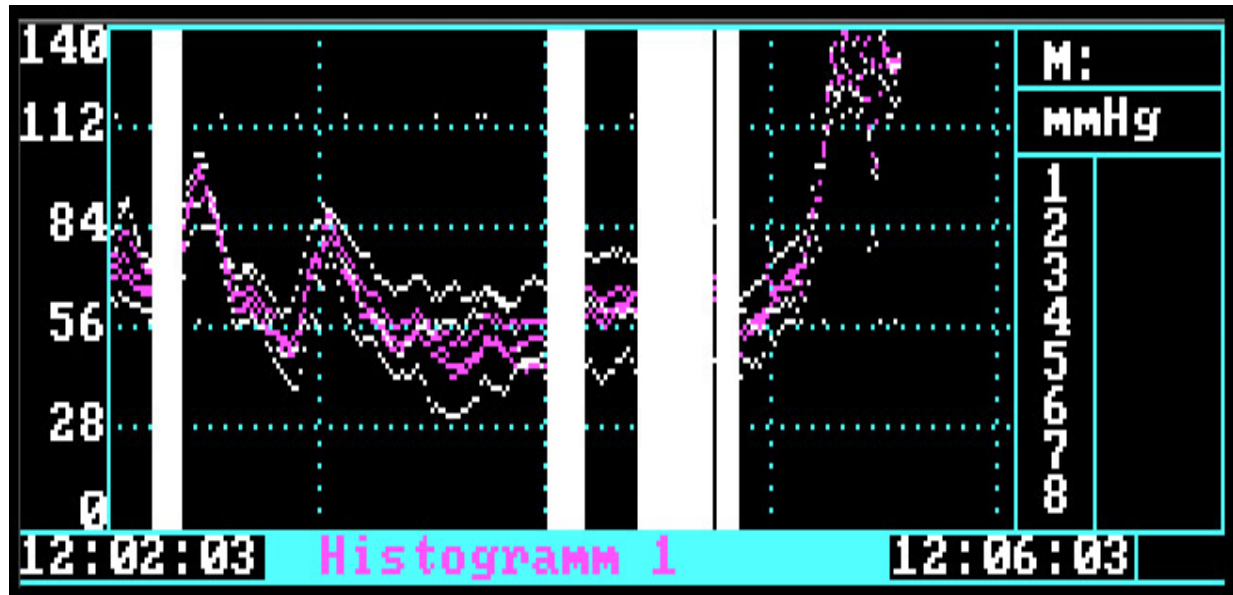
Mittelwert der gemessenen Werte = 63,8

Tabelle 3.4: Darstellung der exakten Werte in den einzelnen Klassen:

Klasse in mmHg	52,5 – 54,9	55,0 – 57,4	57,5 – 59,9	60,0 – 62,4
Anzahl der Werte	6	8	15	10

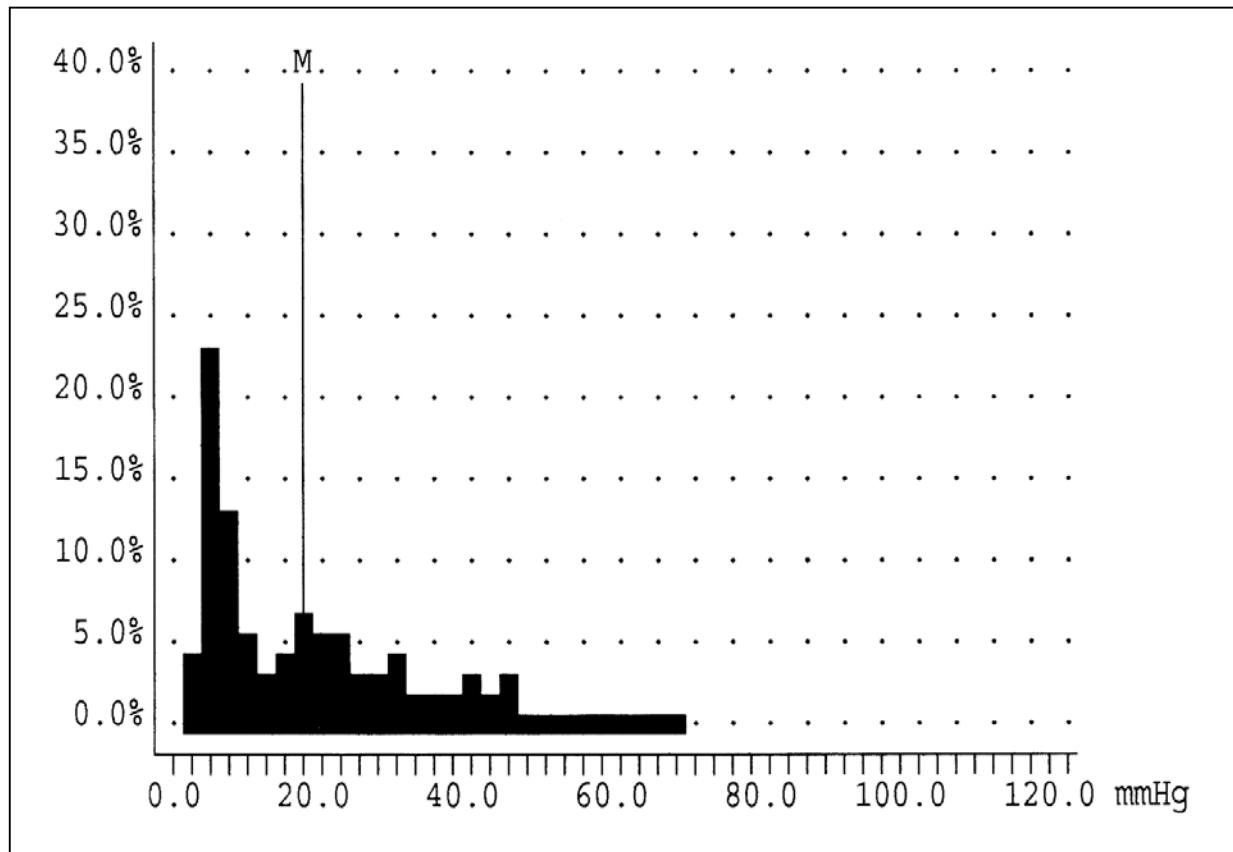
62,5 – 64,9	65,0 – 67,4	67,5 – 69,9	70,0 – 72,4
18	14	21	11

Abb. 3.8 Beispiel des normalen pO_2 -Wertes vor Okklusion des Gefäßes anhand einer Kurvendarstellung



3.2.2 Aufzeichnungen während Gefäßokklusion (gehen nicht in die statistische Auswertung mit ein)

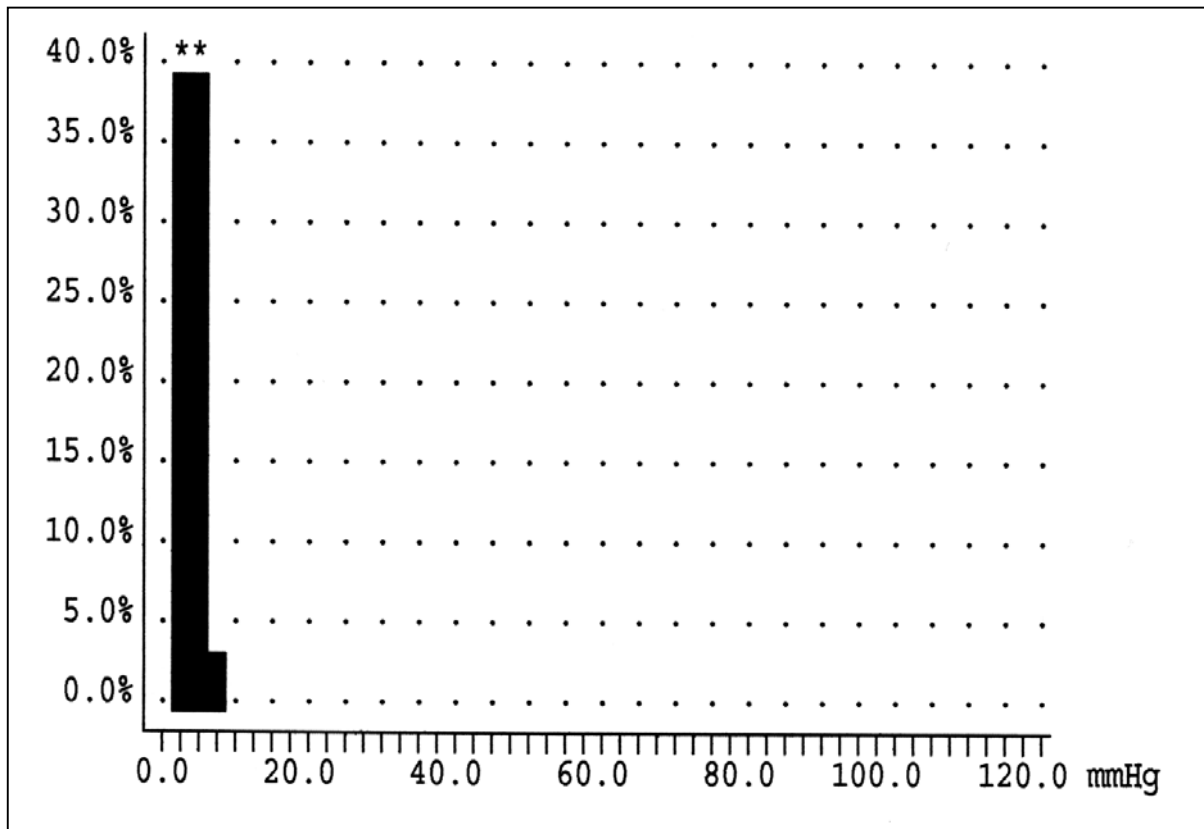
Abb. 3.9 Beispiel eines während der Okklusion aufgezeichneten Histogramms



Mittelwert der gemessenen Werte = 16,7

3.2.3 Aufzeichnungen nach Gefäßokklusion

Abb. 3.10 Beispiel eines Histogramms mit gegen Null gehendem pO_2 nach Gefäßverschluß

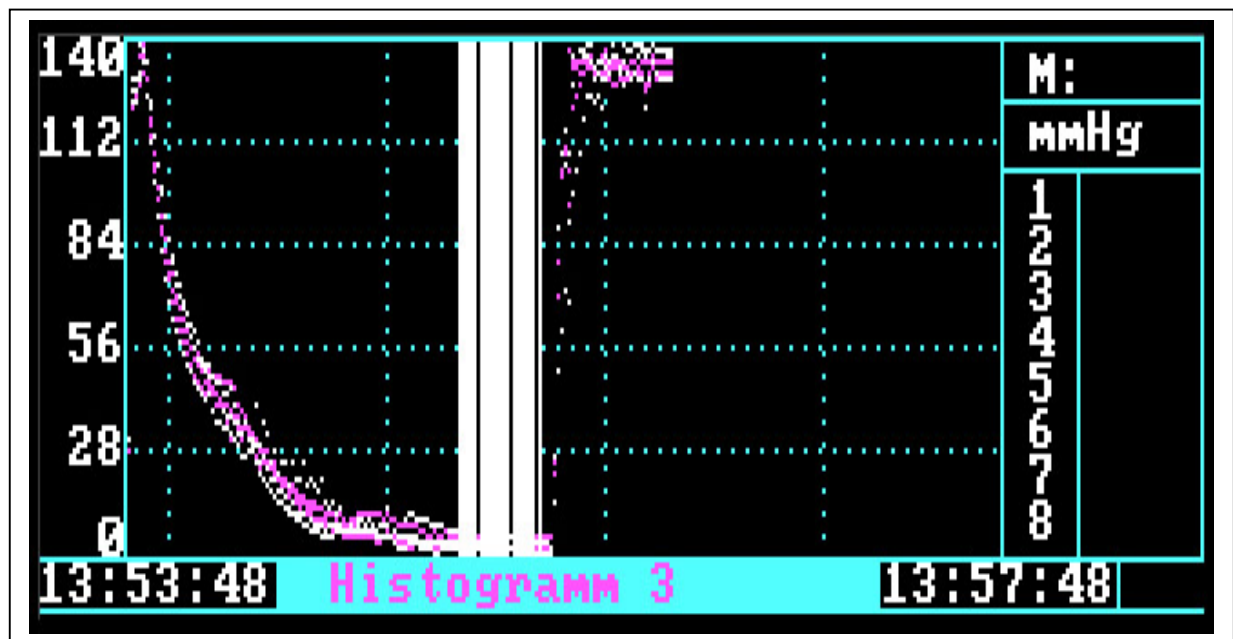


Mittelwert der gemessenen Werte = 2,6

Tabelle 3.5: Darstellung der exakten Werte in den einzelnen Klassen:

Klasse in mmHg	0,0 – 2,4	2,5 – 4,9	5,0 – 7,4
Anzahl der Werte	49	43	3

Abb. 3.11 Beispiel eines Kurvenverlaufs mit sinkendem pO_2 nach Gefäßverschuß



3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Abb.3.12 Zusammenfassung der Ergebnisse der Interventionsgruppe in einem Diagramm

(Hierzu wurden die Mittelwerte aus den einzelnen Messungen vor, nach Okklusion der Arterie und nach TMLR verwandt.)

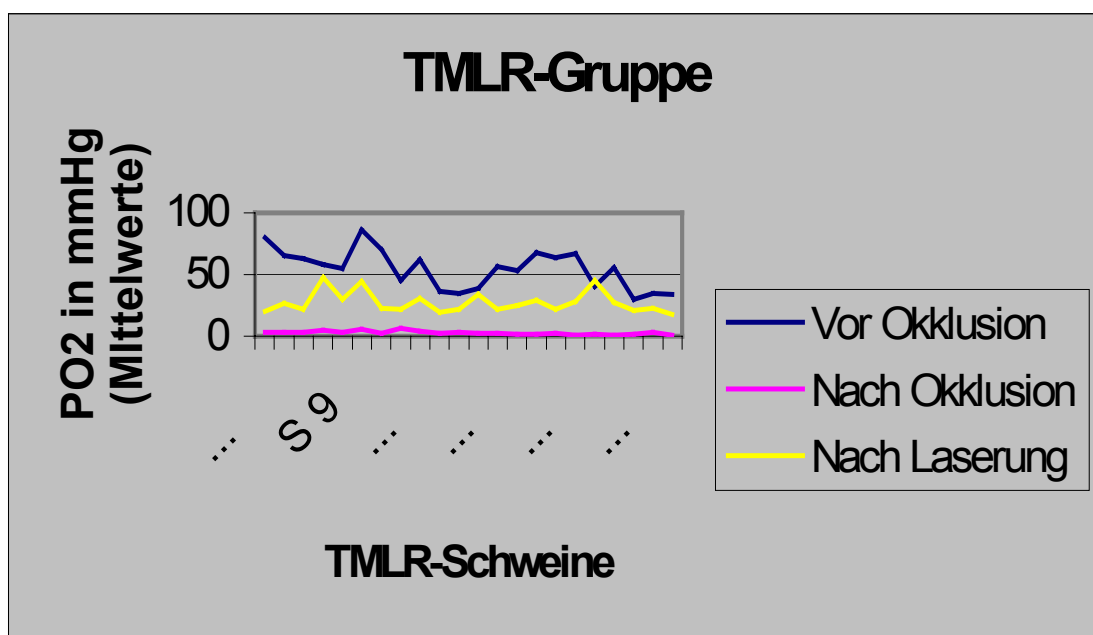
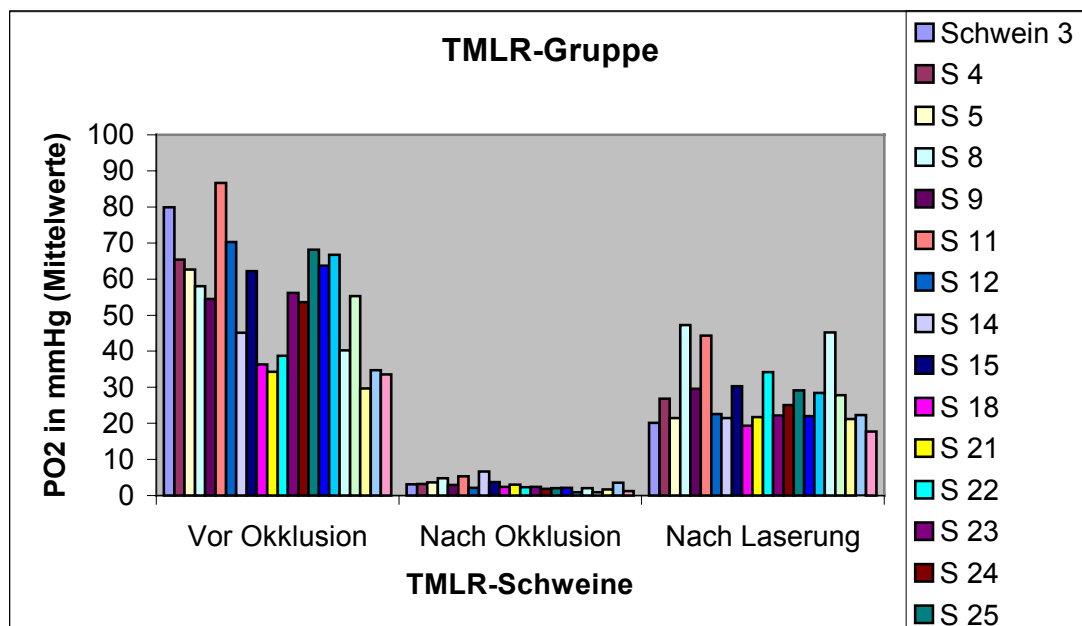


Tabelle 3.6: Mittelwerte der pO₂-Messungen vor, nach Gefäßverschluß und nach TMLR bei der Interventionsgruppe

TMLR-Gruppe	Schwein 3	S 4	S 5	S 8	S 9	S 11	S 12	S 14	S 15	S 18	S 21
Vor Okklusion	79,9	65,4	62,6	58	54,5	86,6	70,2	45,1	62,2	36,3	34,3
Nach Okklusion	3,1	3,2	3,6	4,8	2,9	5,3	2,1	6,6	3,7	2,4	3
Nach Laserung	20,1	26,8	21,4	47,2	29,6	44,3	22,6	21,4	30,3	19,3	21,7

S 22	S 23	S 24	S 25	S 26	S 28	S 30	S 32	S 35	S 38	S 39
38,7	56,2	53,6	68,1	63,7	66,7	40,2	55,3	29,7	34,7	33,6
2,3	2,4	1,9	2	2,1	0,9	2	0,9	1,7	3,5	1,2
34,2	22,1	25,1	29,1	22	28,4	45,2	27,8	21,2	22,3	17,7

Abb. 3.13 Zusammenfassung der Ergebnisse der Kontrollgruppe

(Entstehung des Diagramms mit Hilfe der Mittelwerte aus den Messungen vor und nach Gefäßverschluß)

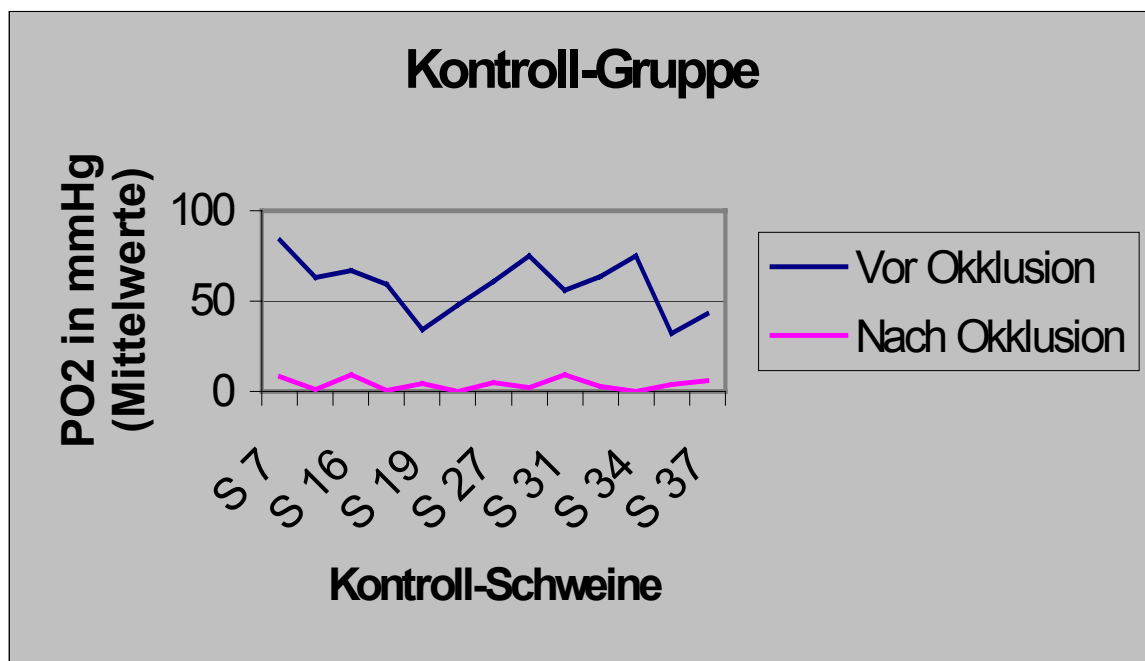
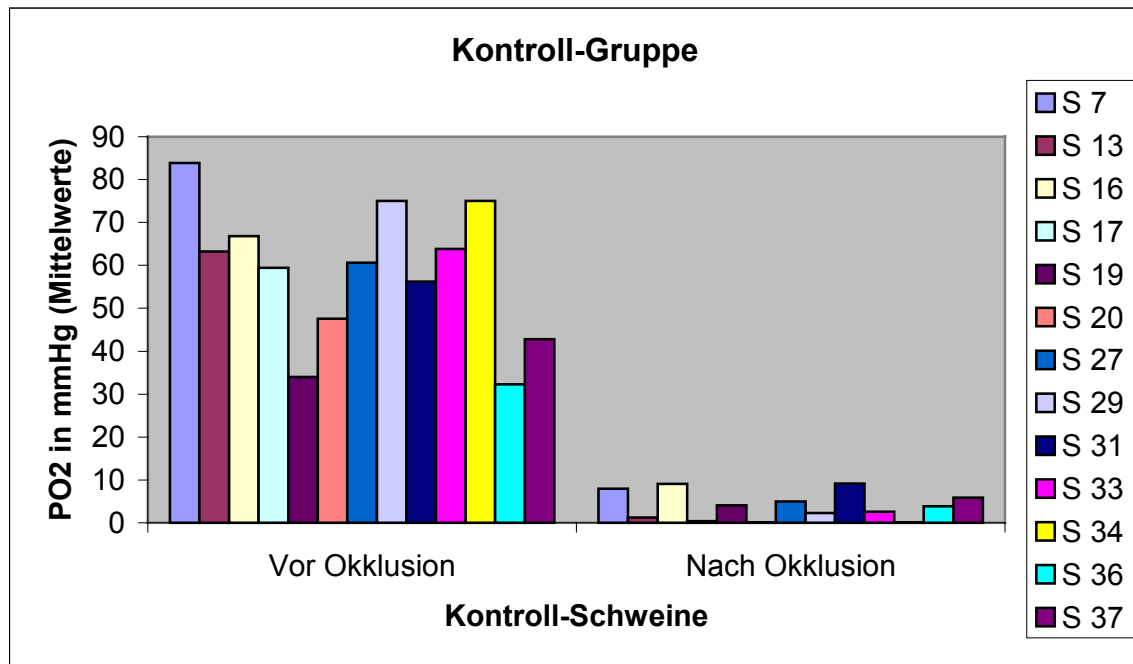


Tabelle 3.7: Mittelwerte der pO₂-Messungen vor und nach Gefäßokklusion bei der Kontrollgruppe

Kontroll-Gruppe	S 7	S 13	S 16	S 17	S 19	S 20	S 27	S 29	S 31	S 33	S 34	S 36	S 37
Vor Okklusion	83,9	63,2	66,8	59,4	34	47,6	60,6	75	56,2	63,8	75	32,3	42,8
Nach Okklusion	8	1,3	9,1	0,4	4,1	0,1	5	2,3	9,2	2,6	0,1	3,9	5,9

3.4 Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

Um die beiden Versuchsgruppen, TMLR-Gruppe und Kontrollgruppe, hinsichtlich ihres Verlaufs zu analysieren, wurde eine Varianzanalyse für Messwiederholungen durchgeführt (J. Stevens, 1992).

Der t-Test für verbundene Stichproben überprüft die Hypothese gleicher Mittelwerte für Vergleiche zwischen den Ereignissen vor, nach Gefäßokklusion und nach TMLR.

Aufgrund der paarweisen Vergleiche wurde zur Einhaltung eines multiplen Signifikanzniveaus eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt (L.Sachs, 1992).

Das Signifikanzniveau dieser Studie liegt bei $p = 0,05$.

Deskriptive Darstellung des Datenbestandes

Tabelle 3.8: Mittelwerte und Standardabweichung der Sauerstoffpartialdruckmessung bei Interventions- und Kontrollgruppe

	Vor Okklusion	Nach Okklusion	Nach TMLR
TMLR-Gruppe (N = 22)	$54 \pm 15,7$	$2,8 \pm 1,4$	$27,3 \pm 8,5$
Kontroll-Gruppe (N = 13)	$58,5 \pm 15,7$	$4,0 \pm 3,3$	---

Ergebnisse der Sauerstoffpartialdruckmessung

Für die Sauerstoffpartialdruckmessung ergeben sich bezogen auf die jeweiligen Messungen vor und nach Okklusion des Herzkranzgefäßes keine signifikanten Unterschiede zwischen der

TMLR- und der Kontrollgruppe.

Eine Varianzanalyse für Messwiederholungen ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede für den Verlauf der zwei Gruppen für den Beobachtungszeitraum vor und nach Okklusion ($p = 0,575$), d.h. die Verläufe der Gruppen können für dieses Zeitfenster als parallel angesehen werden.

Im zeitlichen Durchschnitt ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,336$), so daß man schlußfolgern kann, daß sich beide Gruppen in diesem Zeitraum gleichen.

Zwischen den jeweiligen Zeitpunkten ergab der t-Test für verbundene Stichproben stets hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,01$ nach Bonferronie). Dies gilt sowohl für die TMLR-Gruppe für die Zeitpunkte vor, nach Okklusion und nach Laserung, als auch für die Kontrollgruppe für die Zeitpunkte vor und nach Okklusion.

4. Diskussion

4.1 Diskussion Elektrode

Im klinischen Alltag werden viele Messungen, die die Makrozirkulation betreffen, durchgeführt, so z.B. Bestimmung von Blutdruck, ZVD, Puls, Herzvolumina, Körpertemperatur, Urinbilanz, usw.

Die Mikrozirkulation wird nicht berücksichtigt. Oft stehen gute Meßresultate dem schlechten klinischen Erscheinungsbild des Patienten gegenüber. Dysregulationen der terminalen Strombahn können zu sog. Energiekrisen führen und dadurch Bestandteil vieler Erkrankungen sein (Spiegel, Hauss, Schönleben, Bunte; 1987).

Die Mehrfachdraht-Oberflächen-Elektrode nach Kessler und Lübbers vom Clark-Typ (1966) mißt den Sauerstoffpartialdruck im Gewebe und stellt den Indikator für die aktuellen Mikrozirkulationsverhältnisse dar (Spiegel, Hauss, Schönleben, Bunte; 1987).

Schon 1942 berichteten Davis und Brink über experimentelle Tierversuche, bei welchen die polarographische Methode zur Bestimmung des Gewebs- pO_2 angewandt wurde (Davis und Brink, 1942). Jedoch traten hierbei noch multiple Probleme auf, die zu Meßungenauigkeiten führten.

1953 entwickelte Clark das Vorläufermodell der 1966 von Kessler und Lübbers verfeinerten Mehrfachdraht-Oberflächen-Elektrode. Zwischenzeitlich wurden viele Modelle von Multidraht- und Gewebs- pO_2 -Meßelektroden vorgestellt (Mochizuki, Bartels, 1955; Fatt, 1976; Spence, Walker, 1976). Doch die Elektrode von Kessler und Lübbers, die am Max-Planck-Institut für systemische Physiologie in Dortmund entwickelt wurde, setzte sich bei experimentellen Studien durch (Kessler et al., 1977) und wurde zu einem etablierten Verfahren in der experimentellen Arbeit (Hauss, Spiegel, Schönleben,).

Doch nicht nur bei Tierversuchen fand die Methode Anwendung (Conzen, Hobbhahn, Goetz et al., 1988; Nylander, Lund, Wranne, 1983), auch bei Untersuchungen am Menschen wurde die Elektrode eingesetzt (Eintrei, Lund, 1986):

1975, erst 10 Jahre nach dieser Erfindung durch Kessler und Lübbers, wurde die Mehrfachdraht-Oberflächen-Elektrode zum ersten Mal von Schönleben am Patienten in der chirurgischen Universitätsklinik in Münster angewandt (Spiegel, Hauss, Schönleben, Bunte, 1987). Spätere Messungen im klinischen Bereich folgten (Hauss et al., 1982).

Viele Messungen des Sauerstoffpartialdrucks wurden früher mit sog. Nadelelektroden durchgeführt. Diese wurden in das zu messende Gewebe eingestochen. Die Nachteile liegen auf der Hand: diese Untersuchungen sind immer invasiv. Durch Kompression des Gewebes wird der Gewebs-O₂-Austausch gestört, es kommt weiterhin zur Ödementwicklung und bei Herzuntersuchungen zu intramyokardialen Hämorrhagien (Conzen, Hahazettl, Christ, Baier, Hobbhahn, Vollmar, Peter, 1990). Entlang des Nadelschafts der Elektrode entstehen demnach Gewebsveränderungen (Schäfer und Höper, 1976), die zu Störungen der lokalen Mikrozirkulation führen können.

Demgegenüber bietet die MDO (Mehrdraht-Dortmunder-Oberflächenelektrode) nach Kessler und Lübbers viele Vorteile. Sie ist eine atraumatische Methode, die an der Oberfläche von Geweben den Sauerstoffpartialdruck des darunterliegenden Gewebes bestimmt. Messungen können unter verschiedenen experimentellen Bedingungen erfolgen, ohne daß man den Meßplatz wechseln muß (Conzen, Hahazettl, Christ, Baier, Hobbhahn, Vollmar, Peter, 1990). Die Elektrode kann in nahezu allen Gewebstypen eingesetzt werden (Kessler, Harrison, Höper, 1986), sie ist völlig unabhängig von der Zusammensetzung der zu messenden Flüssigkeit, sie könnte sogar in Öl, Säure oder Gas den pO₂ messen (Clark Jr.). Durch ihre Flexibilität kann die MDO auch auf sich bewegenden Organen, wie z.B. dem Herzen, pO₂-Bestimmungen durchführen (Kessler, Harrison, Höper, 1986).

Wenn die Elektrode mit einer übergestülpten Teflonmembran mit 12,5 µm Dicke auf das Medium aufgesetzt ist, dann beträgt die Antwortzeit, die von der Dicke der Membran abhängig ist, nur ca. 5 Sekunden (Clark Jr.). Man kann also innerhalb kürzester Zeit mit einer einfachen Meßmethode wertvolle Aussagen über die Mikrozirkulation gewinnen.

Einen weiteren Vorteil bietet das geringe Eigengewicht der Elektrode. Mit ihren 1,3 g übt sie einen Druck von 0,5 kN pro m auf das Gewebe aus. Damit besteht keine Einflußnahme auf die Mikrozirkulation, denn der intrakapilläre Druck liegt mit 1,3 - 2,0 kPa (10 - 15 mmHg) über dem der Elektrode (Tillmanns, Steinhausen, Leinberger, Thederan, Kübler, 1981). Eine druckbedingte Ischämie durch Kompression der lokalen Kapillaren wird demnach ausgeschlossen (Spiegel, Hauss, Schönleben, Bunte, 1987).

Auch gegenüber in Kliniken schon seit langem etablierten Verfahren kann die pO₂-Meßmethode Vorteile aufweisen. Sie besitzt eine hohe Sensitivität, milde ischämische Zustände zu erfassen. Die Ultraschalltechnik dominiert dagegen bei höheren Graden der Hypoperfusion (Conzen, Hahazettl, Christ, Baier, Hobbhahn, Vollmer, Peter, 1990). Bei schwierig erfaßbaren myokardialen Funktionseinschränkungen, die aus ischämischen

Zuständen resultieren, ist die Sauerstoffpartialdruckmessung von großem Vorteil (Conzen, Hobbhahn, Goetz, 1989).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Erfassung des Gewebs-Sauerstoffpartialdruckes sollte immer unter steady state-Bedingungen erfolgen. Erst, wenn die auf dem Monitor sichtbare Meßkurve ein gleichbleibendes Niveau erreicht hat und wenn Vitalitäts- Parameter wie arterieller Blutdruck, ZVD, Puls, Sauerstoffangebot und -verbrauch, usw. über längere Zeit konstant sind, können die Meßdaten gespeichert werden (Conzen et al., 1990).

Außerdem sollte auf Barbiturate als Narkotika verzichtet werden, da sie die Meßwerte durch Herabsetzen des pO_2 verfälschen (Kessler et al., 1986).

Es sind zwei Arten der pO_2 -Messung möglich:

1) Die kontinuierliche Messung

Bei ihr wird die Elektrode während der gesamten Messung auf der identischen Stelle belassen. Am Monitor hat man währenddessen die Möglichkeit, die Meßwerte zu jedem Zeitpunkt des Versuchs, anhand des Kurvendiagramms einerseits und der Darstellung der Einzelwerte andererseits, abzulesen (Spiegel et al., 1987).

2) Das pO_2 -Histogramm

Das Histogramm entsteht durch Reposition der Oberflächen-Elektrode und Aufnahme von mindestens 100 Werten. Es bietet am Ende des Versuchs eine Zusammenfassung der Meßwerte, die unter respiratorischen und hämodynamischen steady state-Bedingungen aufgenommen wurden. Angaben über das untersuchte Organ, Anästhesie-Typ, Beatmungstyp und hämodynamische Daten sollten beigefügt werden.

Das pO_2 -Histogramm erlaubt qualitative und quantitative Aussagen über die pO_2 -Versorgungssituation eines Organs, also über Höhe des lokalen Gewebs- pO_2 , Konfiguration des Histogramms, Höhe der absoluten Werte, arithmetisches Mittel, Maximalwerte und An- oder Abwesenheit von hypoxischen oder anoxischen Daten (Spiegel et al., 1987).

Im physiologischen Histogramm gibt es keine anoxischen Werte. Oft findet eine inhomogene Ansammlung von Daten um einen Mittelwert statt, was die Inhomogenität der pO_2 -Verteilung im Gewebe wiedergibt. Meistens besitzt das physiologische Histogramm Glockenform, ähnlich der Gaußschen Normalverteilung (Spiegel et al., 1987).

Das pathologische pO₂-Histogramm zeigt eine Verschlechterung der pO₂-Werte. Die Glockenform wandelt sich unter Hypoxie-Bedingungen zu einer nach links verschobenen Kurve um, in welcher viele niedrige pO₂-Werte existieren. Bei extrem hypoxischen Zuständen kann die Klasse mit den kleinsten Werten die meisten beinhalten und somit den höchsten Wert im Histogramm darstellen (Spiegel et al., 1987).

Nach Kessler (1981) können die Störungen mit und ohne anoxische oder fast anoxische Zustände in 4 Gruppen unterteilt werden:

- 1) Lokale oder generelle Störungen des Blutflusses, woraus Hypoxie oder Anoxie resultieren (z.B. hypovolämischer Schock).
- 2) Mikrozirkulatorische Störungen, z.B. durch rheologische, humorale, inflammatorische Faktoren oder durch Arteriosklerose.
- 3) Arterielle Hypoxie oder Anämie, die zu Gewebshypoxie oder -anämie führt.
- 4) Verteilungsstörungen in der Mikrozirkulation, die eine Hyperoxämie zur Folge haben und mit oder ohne hypoxischen Werten im pO₂-Histogramm einhergehen können.

Spiegel et al. stellte fest, daß sich pO₂-Histogramme von versch. Organen, die alle unter physiologischen Bedingungen aufgenommen wurden, einander stark ähneln, trotz verschiedenen Werten für Blutfluß, pO₂-Aufnahme und -verbrauch der Organe und trotz organspezifischer Kapillarstruktur. Dies läßt auf eine präzise Regulation der O₂-Versorgung der einzelnen Gewebetypen schließen, wobei ein hoch effizientes Kontrollsystem existieren muß (Spiegel, Hauss, Schönleben, Bunte, 1987).

Interessanterweise ähneln sich nicht nur pO₂-Histogramme verschiedener Organe, sondern auch die verschiedener Spezies (Spiegel, Hauss, Schönleben, Bunte, 1987).

Bei unserem experimentellen Versuch ergaben sich vor Okklusion der Koronararterie bei allen Schweinen physiologische, glockenförmige Histogramme. Die Mittelwerte der Meßwerte lagen bei der Interventionsgruppe bei 54,0 mmHg, bei der Kontrollgruppe bei 58,5 mmHg. Die Standardabweichung betrug jeweils 15,7 mmHg.

Nach Okklusion des Diagonalastes der LAD sanken die mit der Elektrode aufgenommenen Werte schlagartig, so daß bei der TMLR-Gruppe noch ein Mittelwert von 2,8 mmHg \pm 1,4 mmHg, bei der Kontrollgruppe einer von 4,0 mmHg \pm 3,3 mmHg bestimmt werden konnte. Der Gipfel der Histogramme war bei beiden Gruppen nach links verschoben, wobei die meisten Werte in den Histogrammklassen 0 - 2,5 und 2,5 - 5,0 angesiedelt waren. Die Histogramme hatten in diesen Bereichen ihre Gipfel.

Nach Laserung des ischämischen Myokardgebietes veränderte sich die Histogramm-Konfiguration von nach links verschoben zu der ursprünglichen Glockenform hin. Die Mittelwerte waren jedoch niedriger angesiedelt als zu Versuchsbeginn, nämlich bei 27,3 mmHg mit einer Standardabweichung von 8,5 mmHg.

Bezieht man diese Ergebnisse auf die Aussagen von Spiegel et al. (1987) und Kessler (1981), so ergibt sich daraus, daß bei beiden Versuchsgruppen vor Okklusion des Gefäßes ein physiologischer Zustand bezogen auf pO_2 und Mikrozirkulation vorherrschte. Denn nach Spiegel et al. (1987) können durch die Messung des Oberflächen- pO_2 Zustand und Funktion der Mikrozirkulation objektiv eingeschätzt werden.

Nach Verschuß des Gefäßes wurden viele hypoxische bis hin zu anoxischen Werten registriert, was Kessler (1981) richtig durch eine Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff aufgrund von lokalen oder generellen Störungen des Blutflusses beschreibt.

Da die gemessenen pO_2 -Werte nicht alle auf 0 mmHg absanken, muß man davon ausgehen, daß eine minimalste Blutversorgung aufgrund von einigen wenigen Kollateralgefäßen aufrechterhalten wurde, denn Harken, Simon, Haselgrove et al. (1981) und White und Bloor (1981) gehen davon aus, daß Schweine einige wenige arterio-arterielle Kollateralen im linken Ventrikel besitzen.

Nachdem das ischämische Myokard gelasert worden war, stiegen die pO_2 -Werte wieder an, zwar auf ein niedrigeres Niveau als vor der Okklusion, aber dennoch erheblich, auf ca. 50% der Ausgangswerte. Da die Koronararterie zu diesem Zeitpunkt immer noch fest verschlossen war, müssen neue Wege der Blut- und damit der Sauerstoffversorgung entstanden sein.

Mikrozirkulation und metabolische Situation im Gewebe

Daß der Sauerstoffpartialdruck, den man an Oberflächen von Organen messen kann, in direktem Zusammenhang mit der Mikrozirkulation der Organgewebe steht, daß er direkte Informationen über die Funktion der kapillären Austauschzone von O_2 und über den aktuellen metabolischen Zustand auf mikrozirkulatorischem Level gibt, darüber sind sich viele Forschungsteams einig (Spiegel, Hauss, Schönleben und Bunte, 1987).

Der Sauerstoffgehalt ist neben dem Glukosegehalt in der Zelle bedeutsam für den Energieumsatz, d.h. die Bildung von ATP, und bestimmt daher ihre Überlebensfähigkeit und die des Gewebes (Silbernagel und Despopoulos, 1991).

1928 wurde angenommen, daß die O₂-Versorgung des Herzens einzig und allein durch Diffusion bewerkstelligt wird (Hill, 1928), obwohl Krogh 1919 schon die Hypothese von Diffusion und Konvektion des Sauerstoffs vorstellte. Viele Untersuchungen zur Frage der Sauerstoffversorgung der Gewebe folgten (Popel und Gross, 1979; Mainwood und Rakusan, 1982; Lagerlund und Low, 1987; Honig et al., 1984; Groebe, 1990). Bis heute ist man zu der Überzeugung gekommen, daß zwei Arten der Sauerstoffversorgung existieren: Zum einen der konvektive Sauerstofftransport, d.h. Sauerstoff wird mit Hilfe des Trägerstoffs Blut in Gefäßen zu dem Zielgewebe transportiert. Zum anderen die Möglichkeit der Diffusion zwischen Geweben und Oberflächen anhand eines Konzentrationsgefälles. Hierbei wird die Diffusion von O₂ in Muskelzellen durch Stoffe wie das intramyozytär enthaltene Myoglobin wesentlich erleichtert (Baylor und Pape, 1988; de Koning et al., 1981; Gonzales-Fernandez und Atta, 1982). Sogenannte Sauerstoff-Shunts, die zwischen angrenzenden Kapillaren (Grunewald und Sowa, 1978) oder zwischen Verteilungs- und Drainage-Gefäßen bestehen (Piiper et al., 1984), können zu Verteilungsstörungen in diesem System führen.

Wenn der erythrozytär gebundene Sauerstoff durch das Gefäß an sein Zielgewebe gelangt ist, dann ist die nachfolgende Diffusion in das Gewebe und in die Zellen vom Gewebe- pO₂ und vom arteriellen pO₂ abhängig. Die Diffusion erfolgt zum Druckgefälle hin. Eine Abhängigkeit des Gewebs- vom arteriellen pO₂ wird deutlich. Bei niedrigen arteriellen pO₂-Werten sinkt also auch der mitochondriale Sauerstoffverbrauch (Mason, Hunter, Kenwright, Loiselle, 1992). Loiselle und van Beek beschreiben im Myokard hierfür die Abhängigkeit des O₂-Verbrauchs vom koronaren Fluß, eine Zunahme des Blutflusses hat demnach eine Zunahme des O₂-Verbrauchs im Gewebe zur Folge (Loiselle 1992; van Beek et al., 1992).

Bei hohem Umgebungs- pO₂ können die Oberflächen von Endokard und Epikard durch O₂-Diffusion versorgt werden (van Beek et al., 1992).

Die Beziehung zwischen dem oberflächlich gemessenen Sauerstoffpartialdruck und anfallenden Stoffwechselprodukten, wie z.B. Kohlendioxid und Laktat, und dem pO₂ und dem regionalen Blutfluß wurden durch Hobbhahn, Conzen et al. untersucht. Sie ligierten die LAD, so daß noch 50 % des ursprünglichen Blutflusses erhalten blieben, demnach wurde ein Zustand mit reduzierter O₂-Zulieferung simuliert. Daraufhin verringerte sich der Oberflächen-pO₂ drastisch und ging einher mit fallendem koronar-venösem pO₂ und sinkender O₂-Sättigung. pCO₂ und koronar-venöse Laktatwerte stiegen dagegen stark an. Subendokardialer Blutfluß und transmuraler Fluß von subendokardial zu subepikardial nahmen ab. Ihre Größe

wurde mit Hilfe radioaktiver Mikrosphären bestimmt (Heymann, Payne, Hoffmann, Rudolph, 1977).

Als zweiter Schritt wurde das Herz mittels Pacing in eine Tachykardie gebracht. Damit sollte eine gesteigerte O₂-Nachfrage bei fortbestehender, verminderter O₂-Zulieferung nachgeahmt werden, der Grad der Ischämie nahm also zu. Als Ergebnis wurden sinkender Oberflächen-pO₂ bis auf Werte nahe 0 mmHg, koronar-venöser pCO₂- und Laktat-Anstieg registriert. Auch Stowe et al. registrierte eine steigende Laktatproduktion im linken Ventrikel als der transmurale Fluß um 25% abnahm, die regionale Muskelwandfunktion aber noch fast normal war (Stowe, Mathey, Moores, 1978). Außerdem verschlechterten sich subendokardialer und transmuraler Blutfluß. Interessanterweise stieg der subepikardiale Blutfluß aber um ca. 10% an. In einer benachbarten Gewebsregion, der des Versorgungsgebiets der Arteria coronaria circumflexa, war auch ein Anstieg der Perfusion um 27% zu verzeichnen (Hobbbahn, Conzen, Goetz, Seidl, Gonschior, Brendel, Peter, 1989).

Aus diesem Experiment ergaben sich folgende Schlußfolgerungen: Es besteht eine enge Beziehung zwischen oberflächlich gemessenem pO₂ und regionaler Laktat-Extraktion und pCO₂-Werten. Außerdem zwischen pO₂ und subendokardialem und pO₂ und transmuralen Blutfluß. Wenig oder keine Beziehung ist zwischen pO₂ und epikardialen Blutfluß festzustellen.

1990 fügten Conzen et al. diesen Ergebnissen noch hinzu, daß sich die subendokardiale Wandfunktion, gemessen mit dem Ultraschallgerät, dem pO₂ gegenüber genauso verhält, wie der subendokardiale Blutfluß. Die regionale subepikardiale Herzwandfunktion bleibt dagegen noch erhalten, wenn der Oberflächen-pO₂ schon nahezu 0 mmHg beträgt. Der Oberflächen-pO₂ korreliert demnach stärker mit Perfusion und Funktion der subendokardialen Schicht. Dort wirken sich Restriktionen des Blutflusses stärker aus als in anderen Schichten (Conzen, Hahazettl, Christ, Baier, Hobbbahn, Vollmar, Peter, 1990).

Man kann sagen, daß die pO₂-Messung den Unterschied zwischen kapillärer O₂-Anlieferung und zellulärem O₂-Verbrauch zeigt. Außerdem ist sie am Myokard eine sensitive Methode, um die regionale epikardiale und die transmurale Oxygenierung festzustellen. (Hobbbahn, Conzen, Goetz, Seidl, Gonschior, Brendel, Peter, 1989).

Die pO₂-Werte geben also die lokale Gewebs-Oxygenierung, den Netto-Effekt des lokalen Blutflusses, den mikrozirkulatorischen Fluß und den O₂-Verbrauch wieder (Kessler, Höper, Krumme, 1976; Lübbers, 1977).

Damit erlaubt die Sauerstoffpartialdruckmessung eine Aussage über Risikozustände und Sauerstoff-Unterversorgung des Myokards (Nylander, Lund, Wranne, 1983; Conzen, Hobbhahn, Goetz, 1989).

4.3 Diskussion Laser

Bei der Laserung von Herzgewebe wurden in der TMLR-Forschung verschiedene Lasertypen benutzt. Man unterscheidet hierbei Infrarot- von Ultraviolett-Lasern. Zu den Geräten mit Strahlen im infraroten Wellenbereich gehören z.B. der am meisten benutzte CO₂-Laser oder der Holmium Yttrium Aluminium Garnet-Laser, kurz Ho:YAG-Laser (Hartmann und Whittaker, 1997).

Der in unserem Versuch eingesetzte Xenon Chlorid-Laser, auch Excimer-Laser genannt, gehört der Gruppe der Ultraviolett-Laser an. Laser mit ultraviolettem Licht senden Strahlen aus, die nahezu die gleiche Energiestufe besitzen wie die C-C-Verbindungen von organischem Gewebe. Sie greifen also direkt an den Gewebsbrücken an und spalten diese. So entsteht ein ins Myokard geschossener Kanal. Die Strahlung wird von dem im Ventrikel befindlichen Blut absorbiert, wodurch Gasblasen, sogenannte Bubbles entstehen.

Infrarot-Laser spalten atomare Verbindungen auf eine andere Art. Infrarote Strahlung wird sehr viel besser von H₂O absorbiert als ultraviolette. Sie heizt das im Gewebe vorkommende Gewebswasser solange auf, bis die benötigte Energie zur Zerstörung von Gewebsbrücken vorhanden ist.

Natürlich bleibt ein solcher Vorgang nicht ohne negative Folgen für das umliegende Gewebe. Man weiß, dass Laserung das Gewebe auf unterschiedliche Weisen schädigen kann:

- sie führt zu thermaler Schädigung (Hartmann und Whittaker, 1997)
- Schädigung durch Druckwellen (Schaffer et al., 1995)
- Produktion von freien Radikalen (Nakagawa, 1993), die die Myozyten angreifen können (Burton et al., 1984)
- direkte myokardiale Dysfunktion kann auftreten (Przyklenk, 1990)

Bis heute sind allerdings noch nicht alle gewebsschädigenden Reaktionen eindeutig geklärt.

Die Größe der Gewebsdestruktion ist abhängig von Laserenergie, -frequenz, Pulsart und mechanisch hervorgerufenen Irritationen. Bei großer Energiezufuhr dauert es nicht so lange, die Laserkanäle zu erschaffen, die thermale Verletzung des Gewebes ist in diesem Fall kleiner als bei geringer Laserenergie. Das gepulste Verfahren bietet ebenfalls die Möglichkeit, die Gewebsdestruktion klein zu halten, da zwischen den einzelnen Pulsen ein Zeitintervall zum Abkühlen und Regenerieren liegt, auch thermal relaxation genannt (Hussain et al., 1997).

Aus diesen Gründen entschieden wir uns für ein Lasersystem mit hoher Energiezufuhr im gepulsten Intervall. Wir benutzten hierzu einen Excimer-Laser, da die durch ihn hervorgerufene thermale Schädigung des Gewebes kleiner ist, als mit Lasern vom Infrarot-Typ (Whittaker, 1997; Kohmoto et al., 1996), obwohl der CO₂-Laser aufgrund seiner Wellenlänge in der Literatur als der bestmögliche für TMLR-Behandlungen beschrieben wird (Mirhoseini et al., 1997). Man nimmt an, dass die hitzebedingte Destruktion mit einer vermehrten Narbenbildung einhergeht, die für Revaskularisationsversuche schlecht wäre.

Um mechanische Irritationen so gering wie möglich zu halten, wurden die Laserschüsse EKG-getriggert, zusammen mit der R-Zacke abgegeben. Zu diesem Zeitpunkt befand sich der Ventrikel in der Diastole, war maximal dilatiert und das Myokard unerregt. Hierdurch war das Risiko der Verletzung und der Entstehung von Arrhythmien stark herabgesetzt.

Tabelle 4.1 Bei TMLR eingesetzte Lasertypen

Lasertyp	Wellenlänge	Pulslänge	Thermoschaden	Pulsenergie / Leistung	Pulsfrequenz
Excimer	308 nm	150 ns	< 50 µm	20mJ/5J 0,8W/25W	<40 Hz
Nd:YAG	1,44 µm	600 µs	<350 µm	2J/40J 10W/800W	5 Hz
Ho:YAG	2,08 µm	500 µs	< 300 µm	2J/40J 10W/800W	5 Hz
CO ₂	10,6 µm	50 ms	< 200 µm	40J 800W	Einzelschuß

4.4 Diskussion TMLR

Ab den 70er Jahren wurde die aortokoronare Bypass-Operation zur Therapie der Wahl bei ischämischer Herzerkrankung, wenn die medikamentöse Therapie versagte. Weiterentwicklungen wie die PTCA und Neuerungen in der Herzmedikation schlossen sich an, alternative Verfahren wie die TMLR gerieten vorerst in Vergessenheit (Mirhoseini et al., 1997).

Nach dem Bericht des European Heart Institute of the European Academy of Sciences and Arts wurden 1997 in Europa 328.073 Bypass-Operationen durchgeführt, 5,9 % mehr als ein Jahr zuvor. Deutschland stand hierbei mit 1126 Eingriffen/Millionen Einwohner im europäischen Vergleich an dritter Stelle hinter Monaco und Belgien. Im gleichen Jahr fanden 381.402 PTCAs statt, 220.047 mit Stenteinlage, also 14,1 % mehr PTCAs als 1996.

Trotz dieser häufig angewandten direkten Revaskularisationsverfahren zur Behandlung der Koronaren Herzkrankheit kann 50.000-60.000 Patienten weltweit mit den medikamentösen oder chirurgischen Standardtherapien nicht weitergeholfen werden (Ballard et al., 1997).

Patienten mit terminaler KHK sind meist seit vielen Jahren in medizinischer Behandlung und haben zahlreiche interventionelle Maßnahmen hinter sich. Sie können Herzinfarkte überstanden haben, CABG und PTCA liegen hinter ihnen, und trotzdem haben sie noch starke Angina pectoris-Beschwerden bei geringster Belastung oder sogar in Ruhe. Klinisch werden diese Patienten in die CCS-Klassen III-IV eingeteilt. Die intensive antiischämische Medikation, bestehend aus Nitraten, Betarezeptorenblockern, ACE-Hemmern, Diuretika, Molsidomin usw., hilft ihnen auch nicht über den vernichtenden Brustschmerz hinweg. Die oft vorangegangenen Infarkte führen zu Zeichen der Herzinsuffizienz, so dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion herabgesetzt ist und damit bei weiteren Operationen zu einem erheblichen Risikofaktor werden kann. Der Gefäßstatus zeigt in diesem Krankheitsstadium diffuse, bis in die Peripherie der Koronargefäße reichende, stenosierende arteriosklerotische Veränderungen. Der Patient ist zu diesem Zeitpunkt refraktär gegenüber den etablierten Therapiemaßnahmen. Deshalb kann hier die Indikation für ein indirektes Revaskularisationsverfahren gestellt werden: die Transmyokardiale Laserrevaskularisation, kurz TMLR (Funk, Moosdorf et al., 1997).

Mit TMLR wurden bis 1998 mehr als 500 Patienten in den USA und mehr als 1500 weltweit behandelt (Carlson, 1997; Frazier et al.).

Um nachzuweisen, dass diese wiederentdeckte Methode der indirekten Revaskularisation gerade für solche Patienten von Vorteil ist, wurden zahlreiche Tierexperimente und klinische Studien durchgeführt. Es sollte gezeigt werden, dass sich kardiale Perfusions- und Funktionsparameter, neben dem klinischen Erscheinungsbild, durch die Behandlung mit TMLR verbessern und somit zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit inaktablen Angina pectoris führen können.

4.4.1 Tierexperimentelle Studien

Der große Unterschied zwischen Tierversuchen und Studien am Patienten besteht darin, dass die Patienten meist Multigefäßerkrankungen aufweisen und unter Medikamenteneinfluss stehen. Die vor dem Versuch ärztlich untersuchten Tiere hingegen zeigen in ihrem jungen Alter noch keine Krankheiten von Herz oder Gefäßen und stehen unter keiner Medikation. Deshalb ergibt sich hieraus der Vorteil, verschiedene Faktoren einzeln oder zusammen, abhängig oder unabhängig voneinander im Experiment untersuchen zu können (Horvath et al., 1998).

So teilte man die Versuchstiere zunächst in zwei Gruppen auf: Die erste Gruppe, die Kontrollgruppe, umfasste Tiere, bei denen man ein Koronargefäß ligierte, um einen Infarkt zu erzeugen. TMLR fand nicht statt. Die zweite Gruppe, die Interventionsgruppe, bestand aus Tieren mit Okklusion eines Gefäßes, gefolgt von der Laserung des Infarktareals. Bei beiden Gruppen wurden Messungen zur kardialen Perfusion und Funktion angestellt. Nach dem Ableben der Tiere wurde die Möglichkeit der histologischen Untersuchung des betroffenen Herzgewebes wahrgenommen.

Myokardiale Perfusion und Funktion

Die Ergebnisse der Studien zur kardialen Perfusions- und Funktionssteigerung nach Transmyokardialen Laserrevaskularisation fallen sowohl positiv als auch negativ aus.

So fassen Mirhoseini und Cayton, Vorreiter der TMLR-Versuche, ihre experimentellen Ergebnisse von 1969 bis 1997 folgendermaßen zusammen: Bei Versuchen an Schweinen mit simulierter akuter Ischämie war bei der TMLR-Gruppe eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion zu beobachten. Unter chronisch ischämischen Bedingungen, ca. zwei Monate nach Gefäßverschluß und TMLR, war ein signifikanter Anstieg des myokardialen Blutflusses bei den gelaserten Tieren zu erkennen. Untersuchungen von linkventrikulärer Ejektionsfraktion, endsystolischem und enddiastolischem Volumen und der ventrikulären Füllungsrate ließen diese Ergebnisse zu (Mirhoseini et al., 1997).

Der japanische Forscher Okada bestätigte die positiven Ergebnisse von Mirhoseini. Bei seinen Versuchen mit 36 Hunden verstarben alle Hunde der Kontrollgruppe binnen einer Stunde nach künstlich herbeigeführtem Infarkt an für Medikamente refraktären kardialen Arrhythmien. In der TMLR-Gruppe dagegen starben nur 17 %, bei den überlebenden Tieren wurde ein Anstieg des myokardialen Blutflusses um 60 % ermittelt, Arrhythmien waren bei ihnen seltener (Okada, 1998). Yano und Jeevanandam machten die gleichen Beobachtungen bei ihren Tieren. Die gelaserte Gruppe zeigte im betroffenen Myokard erhaltene Kontraktilität, während die Kontrolltiere Dyskinese oder Akinese demonstrierten (Yano, Jeevanandam et al., 1993).

Horvath et al. beschreibt ebenfalls eine verbesserte Herzfunktion bei Schweinen 6 und 12 Wochen nach TMLR im ischämischen Gewebe (Horvath, 1998).

So kann die Liste der positiven Resultate bezogen auf Perfusion und Funktion noch lange weitergeführt werden, z.B. mit Eliseenko et al., 1984; Nagata et al., 1996 ; Yano et al., 1993 ; Donovan et al., 1997 ; Whittaker et al., 1993 und 1996 usw.

Doch Forschungsgruppen wie Lutter et al. (1998) und Kanellopoulos et al. (1999) kamen zu negativen Ergebnissen. Sie konnten keine Perfusions- oder Funktionsunterschiede zwischen gelaserten und Kontrolltieren feststellen.

Ergänzend muß man noch sagen, dass es auch ganz entscheidend auf die Auswahl der Tierart ankommt. Denn Hunde, Schafe und Kaninchen haben den großen Nachteil, mehrere myokardiale Kollateralgefäße aufzuweisen, die bei Okklusion eines Gefäßes zur weiteren Blutversorgung beitragen können. Dadurch sind die gewonnenen Versuchsergebnisse nicht eindeutig auf die Wirkung der TMLR zurückzuführen. Schweine oder Ratten sind aufgrund ihrer Anatomie besser für solche Experimente geeignet (Lutter et al., 1998).

Histologie

Vergleicht man die Resultate der histologischen Untersuchungen, so ergeben sich ebenfalls sowohl positive als auch negative Ergebnisse.

Mirhoseini und Cayton fanden heraus, dass die Infarktzone kleiner war, wenn sie nach Okklusion des Herzkranzgefäßes gelasert wurde. Wenn sie komplett gelasert wurde, war sie wiederum kleiner, als wenn nur ein Teil mit TMLR behandelt wurde. Die Mortalität der Tiere war bei gelasertem Areal ebenfalls reduziert und nochmals kleiner bei kompletter Laserung (Mirhoseini et al., 1997).

Hovarth et al. zeigte 1995 ein reduziertes Infarktgebiet bei den gelaserten Tieren nach 30 Tagen, Lutter et al. gelangte 1998 zum gleichen Ergebnis bei seinen Schweinen.

Die histologischen Untersuchungen der Umgebung der Laserkanäle zeigten, dass TMLR im Gewebe eine Entzündungsreaktion, Kollagenproduktion und Narbenbildung hervorruft (Owen et al., 1984). Die den Kanal umschließenden Zonen werden mit der Zeit kleiner, Granulationsgewebe bildet sich um den Kanal herum aus. Fibroblasten, Makrophagen und Endothelzellen umranden den Laserkanal am 3.- 10. Tag (Hardy et al. 1987).

Auch Okada et al. zeigte mit Endothel ausgekleidete Laserkanäle, und das 3 Jahre nach TMLR (Okada et al., 1986 und 1991).

Mack et al. und Whittaker et al. fanden eine Verbindung zwischen den Laserkanälen und neu entstandenen Blutgefäßen (Mack et al., 1997; Whittaker et al., 1997). Es wird angenommen, dass es aufgrund der laserinduzierten Mikroverletzungen um die Kanäle herum zu einer Entzündungsreaktion kommt, die die Neoangiogenese durch eine Mehrproduktion von angiogenen Wachstumsfaktoren fördert (Ware et al., 1997).

Immer noch streitig ist die Frage nach dem Offenbleiben der Laserkanäle. Auf der einen Seite gibt es Forscherteams, die ganz klar sagen, dass sich die Kanäle kurze Zeit nach Laserung verschließen und auch okkludiert bleiben.

Hardy et al. beschreibt in der zweiten Woche nach TMLR mit Fibroblasten und Makrophagen gefüllte Laserkanäle, die komplett verschlossen waren (Hardy et al., 1987).

Auch Goda et al. fanden bei der histologischen Aufarbeitung von Schweineherz-Schnitten kurz nach Laserung mit Fibrinkoagel verstopfte Kanäle und 6 Wochen nach der Intervention fibrotisches Gewebe in deren Lumen (Goda et al., 1987).

Doch es existieren mindestens genauso viele Berichte über offengebliebene Laserkanäle. Mirhoseini beschreibt 1981 offene Kanäle, Jeevanandam et al. zeigt solche nach 6 Wochen,

(Eliseenko et al., 1984) nach ca. 10 Monaten und Okada's mikroskopisch aufgearbeitete Hundeherzen zeigten sogar nach 3 Jahren noch offene Laserkanäle mit einem Durchmesser von 0,2 mm (Okada, 1998). Er konnte außerdem schon 1986 mit Hilfe von Methylenblau einen Fluß durch die Kanäle demonstrieren (Okada et al., 1986). Eliseenko et al. war es darüber hinaus möglich, Verbindungen zwischen den Laserkanälen und nativen myokardialen Mikrogefäßstrukturen zu demonstrieren (Eliseenko et al., 1984).

Die Forscherteams waren aber nicht nur am histologischen Beweis für ein Offenbleiben der Laserkanäle interessiert, sondern sie fragten sich auch, ob die Druckverhältnisse im Myokard offene Kanäle über längere Zeit überhaupt ermöglichen können.

Schon in den 60er Jahren stellte Pifarre et al. deswegen Messungen von Ventrikel-, Aorten- und Intramuraldruck an. Er kam zu dem Ergebnis, dass der intramurale Druck während der Systole größer als in der Aorta oder im Ventrikel ist. Während der Diastole ist er ebenfalls größer als im Ventrikel, jedoch kleiner als in der Aorta. Das bedeutete ein Kollabieren des Laserkanals während der Herzzyklen aufgrund des hohen intramuralen Drucks, ein konstanter transduktaler Blutfluß wäre demnach nicht möglich (Piffare et al., 1968 und 1969).

Doch Okada et al. widerlegten diese Ergebnisse. Sie zeigten mit ihren Messungen einen intramyokardialen Druck von 40/30 und einen linksventrikulären von 95/0. Das bedeutet einen systolischen Druckgradienten von 55 mmHg, der einen Blutfluß von ventrikulär zum Gewebe hin ermöglicht. Während der Diastole betrug der Druckunterschied 30 mmHg. Ein Rückfluß von intramyokardial zum Ventrikel hin wäre die Folge (Okada et al., 1988 und 1991). Diese Ergebnisse machten nun ein Durchbluten der transmyokardial erschaffenen Laserkanäle möglich. Hovarth et al. behaupten sogar, dass der Blutfluß in den Laserkanälen durch die veränderten Drucke bei einem chronisch ischämischen Herzen, ein größerer ventrikulärer und verringerter Gewebsdruck, noch gesteigert werden würden (Hovarth et al., 1995).

4.4.2 Klinische Studien

Die klinischen Studien spiegeln, genau wie die Tierversuche, positive und negative Befunde in bezug auf die myokardiale Perfusion und Funktion nach TMLR wider.

Rosengart spricht von einer durch Radionuklidperfusion und PET nachgewiesenen Verbesserung der Perfusion und durch TEE gezeigten Abnahme von abnormen Wandbewegungen im gelaserten Areal nach TMLR (Rosengart, 1997). Frazier et al. 1995 ; Okada et al. 1986; Hovarth et al., 1996 ; Cooley et al., 1994 usw. stimmen mit diesen Ergebnissen weitgehend überein. Andere Forschergruppen fanden jedoch weder signifikante Veränderungen in der Durchblutung, noch in der linksventrikulären Funktion, so z.B. Krabatsch et al, 1998.

Bei Tierversuchen liegen natürlich deutlich mehr histologische Ergebnisse vor, als bei klinischen Patientenstudien, da nahezu jedes Tier nach dem für ihn vorgesehenen Versuchszeitraum getötet wird, menschliche Autopsien nach TMLR-Behandlung finden aber seltener statt.

Krabatsch et al. berichtet über 7 Autopsiefälle nach TMLR-Behandlung, die an einer 140 Patienten umfassenden TMLR-Studie teilnahmen. Bei den schon innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen nach dem Eingriff Verstorbenen fand man von einer Verkohlungszone umgebene Laserkanäle, an die sich eine Nekrosezone anschloss. Ein zylindrischer Myozytenverlust imponierte, der durch ein Netzwerk von Fibrin, Erythrozyten und Granulozyten aufgefüllt war. Bei den 2-3 Wochen später Verstorbenen wurde das intrakanikuläre Gerinnsel durch Granulozytengewebe mit Makrophagen, Monozyten und Fibroblasten ersetzt, was auf die Phagozytose des perikanalikulären Nekrosematerials und eine Transformation in Narbengewebe schließen ließ. Die Kanäle waren alle verschlossen. Interessanterweise fand man auch ein dichtes Kapillarnetz mit einer typischen Endothelauskleidung, welches innerhalb der Laserkanäle eine Längsorientierung aufwies.

Hier wurde die Vermutung geäußert, der thermische Effekt des Lasers führe zum Anlocken von Monozyten und Makrophagen, was wiederum zu einer hohen Konzentration von angiogenen Wachstumsfaktoren führe (Krabatsch et al., 1997). Bestätigt wurden diese Resultate von Sigel et al., der über Autopsien nach einem Tag, nach 10 Tagen und nach 3 Wochen berichtete (Siegel et al., 1998), von Burkhoff et al., 1996; Gassler et al., 1997, usw.

Es existieren aber auch zahlreiche Berichte über offene Laserkanäle nach TMLR (Cooley et al. 1994; Mirhoseini et al., 1983, 1986 und 1988, usw). Eine sehr eindrucksvolle Schilderung darüber bietet Mirhoseini et al. Er entdeckte bei einem nach 4,5 Jahren mit CABG und TMLR behandelten, an Lungen-Karzinom verstorbenen Patienten, offene, mit Endothel ausgekleidete Kanäle (Mirhoseini et al., 1997).

Moosdorf et al. berichtet über ventrikulographisch nachgewiesene Laserkanäle, die in der Systole vom Ventrikel aus perfundiert wurden. Das Kontrastmittel wurde über das Koronarsystem wieder ausgewaschen. Bei einer Koronararterien-Kontrastmittelinjektion kam es dagegen nicht zum Übertritt in die Laserkanäle oder Ventrikellichtung (Moosdorf et al., 1997).

Die histologischen Schilderungen führten Sigel et al zu den Hypothesen, dass die früh autopsierten Patienten aufgrund der geschlossenen Laserkanäle verstarben, sie unterschieden sich dadurch von den langzeituntersuchten Patienten. Außerdem könnten sich die Kanäle nach längerer Zeit auch wieder öffnen. Sie könnten aber auch verschlossen bleiben und die Neoangiogenese könnte nach gewisser Zeit einsetzen (Siegel et al., 1998).

Schweitzer et al. gibt zu bedenken, dass die autopsisch untersuchten Patienten schon relativ kurze Zeit nach TMLR verstarben, sie gehörten also zu dem Teil der Studien, der am schlechtesten auf die Herzlaserung ansprach. Ob die histologischen Beobachtungen auch auf die beschwerdefrei lebenden Patienten, die von der Methode profitierten, zutreffen, bleibt demnach unklar (Schweitzer et al., 1997).

Ein weiterer entscheidender Unterschied zwischen Tierexperimenten und Patientenstudien besteht darin, dass Menschen ihr körperliches Befinden mitteilen können, Tiere dagegen nicht. Die Möglichkeit, bei Patienten Gefühle wie z.B. Schmerzen protokollieren zu können, wurde natürlich in die Studien miteinbezogen.

Zuvor musste aber noch geklärt werden, wer für eine Behandlung mit TMLR überhaupt in Frage kam. Gonzales et al. beschreibt die hierzu passenden Kriterien:

- 1) der Patient ist in die CCS-Klasse III oder IV eingeteilt,
- 2) es besteht kein Ansprechen der Angina auf Medikamente,
- 3) die bestehende Myokardischämie muß reversibel sein,
- 4) der Patient ist kein Kandidat für eine Bypass-Operation, PTCA oder Herztransplantation.

Andererseits schließen das unverträglich hohe Risiko einer Vollnarkose, eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 20 %, eine Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und der fehlende Nachweis einer myokardialen Ischämie eine Behandlung mit TMLR aus (Gonzales, 1998).

Unter Mirhoseini et al. wurden 159 Patienten mit TMLR behandelt, 64 wurden einer Bypass-Operation mit kombinierter Laserung unterzogen, 95 Patienten erhielten die alleinige TMLR. Protokolliert wurden Veränderungen der CCS-Klassen, ein Perfusions-Score und ein Wall motion-Score. Die Beobachtungsintervalle wurden als präoperativ und als 3, 6, 12 und 24 Monate postoperativ festgelegt. Die Ergebnisse waren hoch interessant:

Tabelle 4.2: CABG mit TMLR

	präoperativ	3 Monate postoperativ	6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	24 Monate postoperativ
CCS-Klasse	3,11	--	0,14	--	0,11
Perfusions-Score	28,6	24,0	4,9	4,7	3,0
Wall motion-Score	15,3	13,2	--	7,0	4,0

Tabelle 4.3: TMLR alleine

	präoperativ	6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	24 Monate postoperativ	36 Monate postoperativ
CCS-Klasse	3,7	--	0,6	1,0	0,85
Perfusions-Score	29,0	18,0	8,0	3,0	1,3
Wall motion-Score	18,0	8,0	3,0	1,0	--

Anhand dieser Ergebnisse kann man deutlich erkennen, daß in allen drei untersuchten Kategorien, sowohl in der TMLR, als auch in der kombinierten Gruppe, eine entscheidende Verbesserung von Symptomatik, myokardialer Perfusion und Funktion auftrat. Hierbei

zeigten sich Verbesserungen der subjektiven Beschwerden früher als die von Durchblutung und Kontraktion.

Horvath et al. kam zu den gleichen Ergebnissen in bezug auf die CCS-Klassen, die Patienten bemerkten eine deutliche Verbesserung des subjektiven Befindens. Desweiteren registrierte er einen stark verminderten sublingualen Nitroglycerin-Gebrauch nach TMLR, der von ca. 8/Woche auf 1/Woche fiel, weniger postoperative Hospitalisationsfälle wegen Angina pectoris und bessere Ergebnisse in Streß-Tests (Horvath et al., 1996).

Ein Paradebeispiel für eine erfolgreiche Therapie mit alleiniger TMLR wurde unter der Leitung von Okada durchgeführt: Er berichtet von einem 55-jährigen Mann, der unter schwerster Angina pectoris litt. Seine LAD war zu 90 % stenosiert und mit dem Epikard aufgrund einer starken konstriktiven Perikarditis verwachsen. Somit war der Patient für eine Bypass-Operation oder eine PTCA nicht geeignet. Die linksventrikuläre Vorderwand wurde 1987 mit 6 Laserkanälen bei schlagendem Herzen mit einem CO₂-Laser bei 85 W gelasert. Diese Methode stellte die letzte Therapiemöglichkeit für den schwerkranken Mann dar. Nach der Operation verspürte der Patient eine deutliche Linderung seiner Beschwerden, und das Ventrikulogramm bestätigte eine verbesserte Kontraktilität seines linken Ventrikels (Okada et al., 1986). Dieser Mann lebte noch 1998, als der Bericht über ihn verfasst wurde, 12 Jahre und 4 Monate nach dem Eingriff. Er war der erste erfolgreiche klinische Fall der Welt, der mit TMLR alleine behandelt wurde.

Alle großen klinischen Studien fanden heraus, dass nach transmyokardialer Laserrevaskularisation eine signifikante Verbesserung der Angina pectoris-Beschwerden bei den Patienten auftrat (Rosengart, 1997). Das Ereignis zeigte sich sofort nach der Behandlung, obwohl Autopsien und Untersuchungen mit Mikrosphären meist gegen eine frühe Perfusion der Laserkanäle sprachen. Hierfür wurden mehrere Erklärungsmöglichkeiten angeführt: Während der TMLR konnten die Laserstrahlen zu einer Destruktion von afferenten Nervenbahnen führen und so die Wahrnehmung für Schmerzen beim Patienten schwächen (Rosengart, 1997; Kwong et al., 1997). Die sympathische Innervation konnte allerdings nicht betroffen sein, sonst hätte es nicht zu der oft beobachteten Kontraktilitätssteigerung kommen können (Donovan et al., 1996).

Als weiteren Grund führte Moosdorf et al. an, die Laserung hätte zu einem unverzüglichen Anschluß der Kanäle an das bestehende Gefäßsystem führen können, dadurch die

myokardiale Blutversorgung steigern und zur Beschwerdenreduktion beitragen (Moosdorf et al., 1997).

Auch die Möglichkeit eines Placeboeffekts wurde von einigen Forschern in Betracht gezogen z.B. Rosengart (1997), ist aber viel kritisiert.

Die Zunahme der Balastbarkeit nach mehreren Monaten wird dadurch erklärt, dass nach der dafür benötigten Zeit neue Gefäße entstanden sind, die eine Perfusionssteigerung zur Folge haben (Sigel et al., 1998; Moosdorf et al., 1997). Und wenn die Angiogenese zu einer gesteigerten Perfusion führt, dann vermag die Gentherapie eines Tages zu vermehrtem Gefäßwachstum führen (Banai et al., 1994).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die transmyokardiale Laserrevaskularisation eine reelle Chance für KHK-Patienten darstellt, die als therpierefraktär, bezogen auf die etablierten Verfahren, wie alleinige Medikation, ACVB oder PTCA, gelten. TMLR bietet die Möglichkeit, die Lebensqualität durch Reduktion der Angina pectoris-Beschwerden zu steigern (Burkhoff et al., 1999). Meinungen über eine verbesserte myokardiale Perfusion und Funktion werden nicht von allen Forschergruppen geteilt.

Die Vorteile der Methode liegen auf der Hand:

- TMLR führt bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Reduktion der CCS-Klasse und damit zur Verbesserung der Angina pectoris-Symptomatik
- Bei vielen Behandelten wird eine Steigerung der myokardialen Perfusions- und Funktionsparameter festgestellt.
- Die TMLR stellt im Vergleich zur CABG eine einfachere Operation dar, die am schlagenden Herzen, ohne Herz-Lungen-Maschine, gegebenenfalls auch minimalinvasiv, durchgeführt werden kann.
- Kürzere Narkosezeit und geringeres Operationstrauma erlauben eine schnellere Genesung des Patienten und damit einen kürzeren Krankenhausaufenthalt.
- Die weniger aufwendige Operation und der kürzere Krankenhausaufenthalt bedeuten für das Gesundheitssystem eine Einsparung von Kosten.

Wahrscheinlich wird die transmyokardiale Laserrevaskularisation in Zukunft vermehrt zur Anwendung kommen, ob als Ergänzung zu CABG und PTCA oder als alleinige Therapie bei schon vorbelasteten Patienten (Mirhoseini et al., 1997). Veröffentlichungen über positive

Forschungsergebnisse, wie in der vorliegenden Dissertationsarbeit, können hierzu entscheidend beitragen.

5. Zusammenfassung

Auch heute noch gibt es Bereiche, in denen die moderne Medizin nicht fähig ist, Patienten zu helfen. Das Stadium der terminalen KHK stellt so einen Bereich dar. Der vernichtende Angina pectoris-Schmerz tritt schon bei geringster Anstrengung auf. Die täglich eingenommene Menge an Medikamenten und die vorangegangenen Operationen kann dem Betroffenen nicht weiter helfen. Auf eine andere Medikamentenkombination spricht der Patient nicht mehr an. Für weitere Bypässe oder PTCA's ist er aufgrund seines katastrophalen Gefäßstatus' nicht geeignet.

Um die Lebensqualität solch schwer kranker Menschen etwas zu verbessern, wurde eine in Vergessenheit geratene Methode der indirekten Revaskularisation wiederentdeckt, die Transmyokardiale Laserrevaskularisation, kurz TMLR.

Da in der Literatur viele Beschreibungen von experimentellen und klinischen Studien existieren, die vor allem den Langzeiteffekt der TMLR untersuchten, widmeten wir unsere Untersuchungen dem Kurzzeiteffekt, der zur Klärung des unmittelbaren Wirkmechanismus dieser Methode beitragen sollte.

Mit Hilfe der Sauerstoffpartialdruckmessung auf der Oberfläche des Myokards mit der durch Kessler und Lübbers modifizierten Clark-Elektrode sollten anhand der pO_2 -Werte Aussagen über die myokardiale Perfusion nach Laserung eines ischämischen Areals getroffen werden.

Als Versuchstiere wählten wir Schweine aus, weil die Herzen dieser Tiere nahezu keine Kollateralversorgung besitzen. Sie sind dem menschlichen Herzen in Anatomie und Physiologie fast identisch.

Vor Beginn des Versuchs wurden die 35 Tiere nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Der Interventionsgruppe gehörten 22 Schweine an, der Kontrollgruppe 13.

Nachdem das Schweineherz operativ freigelegt und der erste Diagonalast des Ramus descendens anterior der Arteria coronaria sinistra mit einer Operationsnaht angeschlossen war, erfolgten die Messungen. Die erste Messung fand vor Okklusion der Koronararterie statt, die zweite danach. Bei den Tieren, die der TMLR-Gruppe angehörten, wurde eine dritte Messung, nach Laserung des Myokards, durchgeführt.

Die Untersuchung zeigte sowohl bei der Interventions- als auch bei der Kontrollgruppe hoch signifikante Resultate. Vor Verschluss der Koronararterie waren die PO_2 -Werte bei ca. 56 mmHg angesiedelt, danach bei ca. 3,4 mmHg im Mittel. Interessanterweise stieg der

Sauerstoffpartialdruck nach Laserung des Myokards in der TMLR-Gruppe wieder auf einen Mittelwert von ca. 27 mmHg an, was ungefähr 50 % des Ausgangswertes entspricht.

Nach der Meinung vieler Forschergruppen (z.B. Spiegel et al.) erlaubt die pO_2 -Messung Aussagen über die Sauerstoffversorgung des Gewebes, welche durch den lokalen Blutfluß einerseits und die Mikrozirkulation andererseits aufrechterhalten wird. Der lokale Blutfluß war in unserem Versuch nach Gefäßokklusion durch die ligierte Koronararterie unterbunden, was man ganz deutlich am Abfallen der Messwerte nachvollziehen konnte. Demzufolge muß die verstärkte Durchblutung nach Laserung auf neu entstandene Blutversorgungswege, Anastomosen zwischen Ventrikel und intramyokardialen Gefäßen zurückzuführen sein.

In der vorliegenden Arbeit kann gezeigt werden, dass die Transmyokardiale Laserrevaskularisation zu einer Durchblutungs- und damit zu einer O_2 -Versorgungssteigerung des ischämischen Myokardareals kurze Zeit nach Laserung führt. Der positive Kurzzeiteffekt der Methode ist dadurch eindeutig bewiesen. Er stellt eine Erklärungsmöglichkeit für die direkt nach Laserung beobachtete Verbesserung der Angina pectoris-Beschwerden bei Patienten dar.

6. Summary

Although the modern medicine has made substantial progress up to today, there are certain areas where adequate aid to patients cannot be provided by with the currently available means. One example for this thesis is the end-stage coronary artery disease. The terrible pain of angina pectoris already occurs in situations of little strain. The daily consumed amount of medicaments and the preceding surgical actions cannot help affected persons anymore. Even a change in the combination of medicaments does not help the patient in this case. With regard to the bad coronary state of the vessels, CABGs and PTCA's are not suitable for the treatment of such patients.

In order to ameliorate the quality of life a recently forgotten method of indirect revascularization, the transmyocardial revascularization (TMR), has been rediscovered.

Since there are quite a lot of publications of experimental and clinical studies which focus on the long-term effect of TMR we decided to investigate the short-term effect of this method.

The idea was to derive statements about the myocardial perfusion after lasering the ischemic areal by means of the oxygen partial pressure measurement on the surface of the myocard. This should be achieved by utilization of the Clark electrode modified by Kessler and Luebbbers. For our experiments we selected a sample of pigs because the hearts of these animals only have a few collateral vessels. Their hearts are very similar to human hearts with respect to anatomy and physiology.

Before the start of the investigation the 35 animals were randomly distributed into two groups. The interventional group included 22 pigs, the control group 13.

After the heart of the pig had been set free and the first diagonal branch of the LAD had been undermined by a surgical stitch the measurement was carried out. The first measurement was made before the occlusion of the coronary vessel, the second after the occlusion. A third measurement was carried out after lasering the myocard of all these animals which were contained in the group of TMR.

The results of the investigation were highly significant. Before the ligation of the coronary vessel the values of oxygen pressure had a mean of about 56 mmHg, after the occlusion a mean value of 3,4 mmHg was observed. After lasering the ischemic myocard of the TMR group the mean values of oxygen pressure increased to a level of 27 mmHg which is approximately 50 % of the original value.

Due to the established opinion of many research groups the oxygen partial pressure measurement allows to derive statements about the oxygenation of tissue which is maintained by the local blood flow on the one hand and the microcirculation on the other hand. In our experiment the local blood flow was eliminated by occlusion of the coronary vessel. This could be observed by the significant decrease of the measured values. Therefore, the increasing perfusion after the lasering must be a consequence of the newly created ways of perfusion of blood, anastomoses between ventricle and intramyocardial vessels.

The present dissertation shows that the TMLR can result in an improvement of perfusion and consequently to an improvement of oxygenation in the ischemic myocard which can be seen a short time after lasering. The positive short-term effect of TMLR is therefore clearly proved. This effect is a plausible explanation for the improvement of patients' angina pectoris complains directly after lasering.

7. Literaturverzeichnis

Ballard, J.C., Wood, L.L., et al. (1997). Transmyocardial revascularization: Criteria for selecting patients, treatment and nursing care. Crit Care Nurse 17, 42-49.

Banai, S., Jaklitsch, M.T., et al. (1994). Angiogenetic-induced enhancement of collateral flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. Circulation 89, 2183-2189.

Baylor SM, Pape PC (1988). Measurement of myoglobin diffusivity in the myoplasm of frog skeletal muscle fibres. J Physiol 406: 247-275.

Burton, K.P., McCord, J.M., and Ghai, G. (1994). Myocardial alterations due to free radical generation. Am. J. Physiol. 246, H776-H783.

Burkhoff,D., Fisher, P.E., et al. (1996). Histologic appearance of transmyocardial laser channels after 4 ½ weeks. Ann. Thorac. Surg. 61, 1532-1535.

Burkhoff, D., Schmidt, S., et al. (1999). Transmyokardial laser revascularisation compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: A prospective randomised trial. Lancet 354: 885-890.

Carlson, P.C. (1997). Patient care and expectations for recovery after transmyocardial laser revascularization. AACN Clin. Issues 8, 33-40.

Clark, L.C., Wolf, R., et al. (1953). Continuous recording of blood oxygen tensions by polarography. J Appl Physiol, volume 6:189-193.

Clark, L.C., Jr. (1956). Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions. Trans Am Soc Art Int Organ 2: 41-48.

Conzen PF, Hobbhahn J, Goetz AE, et al. (1988). Splanchnic oxygen consumption and hepatic surface oxygen tensions during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 69: 643-651.

Conzen PF, Hobbhahn J, Goetz AE, et al. (1989). Regional blood flow and tissue oxygen pressures of the collateral-dependent myocardium during isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 70: 442-452.

Conzen, P.F., Habazettl,H., et al. (1991). Left ventrikular surface tissue oxygen pressures determined by oxygen sensitive multiwire electrodes in pigs. *Cardiovascular Research* 25: 207-216.

Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S. (1994). Transmyocardial laser revascularization: Anatomic evidence of long-term channel patency. *Tex Heart J* 21: 220-224.

DeKoning J, Hoofd LJ, Breepoel PM (1980). Facilitation of oxygen diffusion in hemoglobin solutions: Influence of various salt concentrations. *Adv Physiol Sci* 25: 323-324.

Donovan, C.L., Randolfi, K.P., et al. (1996). Transmyocardial laser revascularization reduces inducible ischemia during Dobutamine stress echocardiography in patients with refractory angina pectoris. *Circulation* 94 (Supp), 1449.

Donovan CL, Landolfo KP, et al. (1997). Improvement in inducible ischemia during dobutamine stress echocardiography after transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 30, 607-612.

Eliseenko, I., Skobelkin, O.K., et al. (1984). Morphological study of myocardial revascularization by laser. Translated from Bulletin of Experimental Biologie and Medicine (Russian) 98, 737-739.

Funck, R.C., Moosdorf, R., et al. (1997). Patients'profiles in end stage coronary artery disease. *Urban & Vogel, Herz* 22, 190-197 (Nr.4).

Frazier OH, Kadipasaoglu KA. Transmyocardial laser revascularisation. In : Buxton B, Frazier OH, Westolay eds. Ischemic Heart Disease : Surgical Management. Victoria, Australia : Mosby-Wolfe ; in press.

Frazier OH, Cooley DA, Kadipasaoglu KA et al. (1995). Myocardial revascularization with laser. Preliminary findings. *Circulation* 92 (suppl II): II-58 – II-65.

Gassler, N., Wintzer, H., et al. (1997). Transmyocardial laser revascularization: Histological features in human non-responder myocardium. *Circulation* 95, 371-375.

Goda, T., Wierzbicki, Z., et al. (1987). Myocardial revascularization by CO₂-laser. *Eur. Sur. Res.* 19, 173-177.

Gonzales-Fernandez JM, Atta SE (1982). Facilitated transport of oxygen in the presence of membranes in the diffusion path. *Biophys J* 38: 133-141.

Gonzales, R.V., Anderson, J. (1998). Transmyocardial laser revascularization : old theory, new technology. *Crit Care Nurs Q* 20, 53-59.

Groebe, K. (1990). A versatile model of steady state O₂ supply to tissue: Application to skeletal muscle. *Biophys J* 57: 485-498.

Grunewald, W.A., Sowa, W. (1978). Distribution of the myocardial tissue pO₂ in the rat and the inhomogeneity of the coronary bed. *Pflügers Arch* 374: 57-66.

Hardy, R.I., Bove, K.E., et al. (1987). A histological study of laser-induced transmyocardial channels. *Lasers. Surg. Med.* 6, 563-573.

Harken AH, Simson MB, Haselgrove J, et al. (1981). Early ischemia after complete coronary ligation in the rabbit, dog, pig, and monkey. *Am J Physiol* 241: 202-210.

Hartmann, R.A., Whittaker, P. (1997). The physics of transmyocardial laser revascularization. *Journal of clinical laser medicine and surgery*, volume 15, number 6. Mary Ann Liebert, Inc., pp.255-259.

Hauss J, Spiegel HU, Schönleben K, and Bunte H (1987). Monitoring of tissue-pO₂ for invasive diagnostics in angiology and vascular surgery. *Angiology*, 13-21.

Hill, A.V. (1928). The diffusion of oxygen and lactic acid through tissues. *Proc Royal Soc B104*: 39-96.

Hobbbahn, J., Conzen, P., et al. (1989). Myocardial surface pO₂ - an indicator of myocardial tissue oxygenation? *Cardiovascular Research* 23: 529-540.

Honig, J.R., Gayeski, T.E.J., et al. (1984). Muscle O₂ gradients from hemoglobin to cytochrome: New conceptions, new complexities. *Adv Exp Med Biol* 169: 23-38.

Horvath, K.A., Smith, W.J., Laurence, R.G., Schoen, F.J., Appleyard, R.F., Cohn, L.H. (1995). Recovery and viability of an acute myocardial infarct after transmyocardial laser revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 25, 258-263.

Horvath, K.A., Mannting, F., Cummings, N., Shernan, S.K., and Cohn, L.H. (1996). Transmyocardial laser revascularization: Operative techniques and clinical results at two years. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 111, 1047-1053.

Horvath, K.A., Greene, R., et al. (1998). Left ventricular improvement after transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 66, 721-725.

Hussain; F.M., MD, Heilbron, M.,MD (1997). A review of the literature: Transmyocardial laser revascularization. *J Clin Las Med Surg*, volume 15, number 2. Mary Ann Liebert, Inc., Pp.57-63.

Kanellopoulos GK, Svindland A, et al. (1999). Transventricular non-transmural laser treatment of hypoperfused porcine myocardium acutely reduces left ventricular contractile function. *Europ J Cardio-Thorac Surg* 16: 135-143.

Kessler, M., Lübbers, D.W. (1966). Aufbau und Anwendungsmöglichkeit verschiedener pO₂-Elektroden. *Pflügers Arch Ges Physiol.*, 291: R82.

Kessler M, Höper J, Krumme BA (1976). Monitoring of tissue perfusion and cellular function. *Anesthesiology* 45: 184-197.

Kessler,M. (1981). Grundlegende Prinzipien der Sauerstoffversorgung des Gewebes. *Mikrozirkulation und arterielle Verschlusskrankheiten*, pp. 45-58.

Kessler, M., Harrison, D.K., and Höper, J. (1986). Tissue oxygen measurement techniques. *Microcirculatory technology-Academic Press*, volume 24: 391-410.

Kohmoto, T., Fisher, P.E., Gu, A., et al. (1996). Does blood flow through holmium:YAG transmyocardial channels? *Ann. Thorac. Surg.* 61, 861-868.

Krabatsch, T., Schäper, F., et al. (1997). Histomorphologie nach transmyokardialer Laserrevaskularisation. *Herz* 22, 205-210 (Nr.4).

Krabatsch, T., MD, Tameur, L., et al. (1998). Transmyocardial laser revascularization in the treatment of end-stage coronary artery disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* Vol. 4, No. 2, 64-71.

Krogh, A. (1919). The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure dead necessary for supplying the tissue. *J Physiol* 52: 409-415.

Kwong, K.F., Kanellopoulos, G.K., et al. (1997). Transmyocardial laser treatment denervates canine myocardium. Presented at the 77th annual meeting of the American Association of Thoracic Surgery, Washington, DC.

Lagerlund, T.D., Low, P.A. (1987). A mathematical simulation of oxygen delivery in rat peripheral nerve. *Microvasc Res* 34: 211-222.

Lenox CC, Briner J (1972). Absent proximal coronary arteries associated with pulmonic atresia. *Am J Cardiol* 30: 666-669.

Loiselle, D.S. (1982). Stretch-induced increase in resting metabolism of isolated papillary muscle. *Biophys J* 38: 185-194.

Lübbers DW (1977). Quantitative measurement and description of oxygen supply in the tissue. In: Jöbsis FF, ed. *Oxygen and physiological functions*. Dallas: Professional Information Library: 254-276.

Lutter, G., Yoshitake, M., Takahashi, N., et al. (1998). Transmyocardial laser-revascularization: experimental studies on prolonged acute regional ischemia. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 13, 694-701.

Mack, C.A., Magovern, C.J., Hahn, R.T., et al. (1997). Channel patency and neovascularization following transmyocardial laser revascularization utilizing an excimer laser: Results and comparison to non-lased channels. *Circulation* (in press).

Mainwood, G.W., Rakusan, K. (1982). A model for intracellular energy transport. *Can J Physiol Pharmacol* 60: 98-102.

Mawson DA, Hunter PJ, Kenwright DN, Loiselle DS (1994). Oxygen exchange in the isolated, arrested guinea pig heart: Theoretical and experimental observations. *Biophys J*, volume 66: 789-800.

Mirhoseini, M., and Cayton, M. (1981). Revascularization of the heart by laser. *J. Microsurg.* 2, 253-260.

Mirhoseini, M. (1983). Myocardial revascularisation by laser: a clinical report. *Lasers Surg Med* 3: 241-245.

Mirhoseini, M., Cayton, M., Shelgikar, S., and Fisher, J.C. (1986). Clinical report: Laser myocardial revascularization. *Lasers. Surg. Med.* 6, 459-461.

Mirhoseini, M., Shelgikar, S., and Cayton, M. (1988). New concepts in revascularization of the myocardium. *Ann. Thorac. Surg.* 45, 415-420.

Mirhoseini, M., MD, Cayton, M. (1997). Transmyocardial laser revascularization: Historical background and future direction. J. Clinic. Las. Med. Surg., volume 15, number 6. Mary Ann Liebert, Inc., Pp.245-253.

Moosdorf, R., Schoebel, F.-C., Hort, W. (1997). Transmyokardialr Laserrevaskularisation – morphologische, pathophysiologische und historische Grundlagen der indirekten Revaskularisation des Herzmuskels. Z Kardiologie 86, 149-164.

Nagata, Y., Aoyama, T., Mase, T., Shioi, K., Nogaki, H., (1996). Effectiveness of transmyocardial laser revascularization on ischemic heart-experimental study. J. Cardiovasc. Surg. 4 (Suppl. 1):15.

Nakagawa, K. (1993). Pulsed UV laser generated short-lived free radicals from biological samples. Free Rad. Res. Comms. 18, 223-227.

Nylander E, Lund N, Wranne B (1983). Effect of increased blood oxygen affinity on skeletal muscle surface oxygen pressure fields. J Appl Physiol 54: 99-104.

Okada, M., Ikuta, H., et al. (1986). Alternative method of myocardial revascularization by laser: Experimental and clinical study. Kobe J. Med. Sci. 32, 151-161.

Okada, M., Ikuta, H., et al. (1988). A new myocardial revascularization by high energy laser. Surg & Med Lasers 1, 61-64.

Okada, M., Shimizu, K., et al. (1991). A new method of myocardial revascularization. Thorac. Cardiovasc. Surgeon 39, 1-4.

Okada, M., MD (1998). TMLR: A long way to the first successful clinical application in the world. Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. 4, 119-124.

Owen, E.R., Canfield, P., et al. (1984). Observations on the effect of CO₂-lasers on rat myocardium. Microsurgery 5, 140-143.

Piffare, R. (1968). Intramyocardial pressure during systole and diastole. *Ann Surg* 168, 871-875.

Piffare, R., Jasuja, M.L., et al. (1969). Myocardial revascularization by transmyocardial acupuncture : Aphysiological impossibility. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 58, 424-431.

Piiper, J., Meyer, M., and Scheid, P. (1984). Dual role of diffusion in tissue gas exchange: blood-tissue equilibrium and diffusion shunt. *Resp Physiol* 56: 131-144.

Popel, A.S., Gross, J.F. (1979). Analysis of oxygen diffusion from arteriolar networks. *Am J Physiol* 237: H681-H689.

Przyklenk, K., Whittaker, P., and Kloner, R.A. (1990). In vivo infusion of oxygen free radical substrates causes myocardial systolic, but not diastolic dysfunction. *Am. Heart J.* 119, 807-815.

Rosengart, T.K. (1997). Transmyocardial laser revascularization-a technique in evolution. *Journal of clinical laser medicine & surgery*, volume 15, number 6. Mary Ann Liebert, Inc., pp. 299-300.

Schaffer, J.L., Dark, M., Itzkan, I., et al. (1995). Mechanism of meniscal tissue ablation by short pulse laser irradiation. *Clin. Orthop.* 310, 30-36.

Schweitzer, W., Schneider, J., et al. (1997). Transmyokardiale Laserrevaskularisation. *Pathologe* 18: 374-384.

Sigel, J.E., MD, Abramovich, C.M.,MD, et al. (1998). Transmyocardial laser revascularization: Three autopsy cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 115: 1381-1385.

Spiegel, H.U., Hauss, J., Schönleben, K., and Bunte, H. (1987). Theory and methods of local tissue-pO₂ monitoring in experimental angiology. *Angiology* 38, 1-12.

Stowe DF, Matjey DG, Moores WY, et al. (1978). Segment stroke work and metabolism depend on coronary blood flow in the pig. *Am J Physiol* 234: 597-607.

Tillmanns H, Steinhausen M, Leinberger H, et al. (1981). Pressure measurements in the terminal vascular bed of the epimyocardium of rats and cats. *Circ Res* 49: 1202-1211.

Unger, F. (1999). Cardiac interventions in Europe 1997: coronary revascularization procedures and open heart surgery. *Cor Europaeum* 7: 177-189.

Ware JA, Simons M (1997). Angiogenesis in ischemic heart disease. *Nat Med* 3: 158-164.

Wearn JT (1928). The role of the Thebesian vessels in the circulation of the heart. *J Exp Med* 47: 293-316.

Wearn JT, et al. (1933). The nature of the vascular communications between the coronary arteries and the chambers of the heart. *Am Heart J* 9: 143-164.

White FC, Bloor CM (1981). Coronary collateral circulation in the pig: Correlation of collateral flow with coronary bed size. *Basis Res Cardiol* 76: 189-196.

Whittaker, P., Kloner, R.A., and Przyklenk, K. (1993). Laser-mediated transmyocardial channels do not salvage acutely ischemic myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 22, 302-309.

Whittaker, P., Rakuson, K., and Kloner, R.A. (1996). Transmural channels can protect ischemic tissue. *Circulation* 93, 143-152.

Whittaker, P. (1997). Detection and assessment of laser-mediated injury in transmyocardial revascularization. *J. Clin. Laser. Med. Surg.* 15, 287-291.

Whittaker, P., and Kloner, R.A. (1997). Transmural channels as a source of blood flow to ischemic myocardium? *Circulation* 95, 1357-1359.

Yano, O.J., Bielefeld, M.R., and Jeevanandam, V. (1993). Prevention of acute regional ischemia with endocardial laser channels. *Ann Thorac. Surg.* 56, 46-53.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
ATP	Adenosintriphosphat
bFGF	basic fibroblast growth factor
CABG	Coronary artery bypass graft
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
EDRF	Endothelium derived relaxing factor
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
Et al.	Et altera (und andere)
H ₂ O	Wasser
H:YAG-Laser	Holmium Yttrium Aluminium Garnet-Laser
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left anterior descending
MDO	Mehrdraht-Dortmunder-Oberflächenelektrode
NaCl	Natriumchlorid
NBT-Lösung	Nitrobluetetrazoliumchlorid-Lösung
N ₂ O	Stickstoffmonoxid
O ₂	molekularer Sauerstoff
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PTCA	Percutane transluminale Koronar-Angioplastie
Tab.	Tabelle
TEE	Transoesophageale Echokardiographie
TMLR	Transmyokardiale Laserrevaskularisation
VEGF	Vascular endothelial growth factor
ZVD	Zentraler Venendruck

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Vogt möchte ich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und für seine freundliche Unterstützung danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Heidt für die stets freundliche Betreuung, sowie für die konstruktiven Anregungen bei der Durchführung und Erstellung der vorliegenden Arbeit. Daneben danke ich ihm für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Meinen Eltern, die mir ermöglicht haben, den Beruf der Ärztin zu erlangen, möchte ich recht herzlich danken.

Mein Dank gebührt auch all den lieben Menschen, die mir bei der Erstellung meiner Dissertation sowohl fachlich als auch menschlich hilfreich zur Seite standen.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Lebenslauf

07/11/1973	Geburt in Bensheim/Bergstrasse
08/80 – 07/84	Grundschule in Reichelsheim/Odenwald
08/84 – 06/93	Gymnasium in Rimbach/Bergstrasse mit Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife
10/93-10/00	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
11/00 – 02/02	Mitarbeit im 11/00 gegründeten Lebensmittelmarkt meines Verlobten
03/02 – 09/03	ÄiP in der Kardiologischen Praxis Beckers und Wolf, Belegarztpraxis des Alice-Hospitals in Darmstadt
09/03	Heirat
10/03 – 02/05	Assistenzärztin in der Kardiologischen Praxis Beckers und Wolf, Belegarztpraxis des Alice-Hospitals in Darmstadt
03/05	Geburt unserer Tochter Hannah
seit 03/05	Elternzeit